Chez le même éditeur

Conseils à l'officine. Le pharmacien prescripteur, par J.-P. Belon, 8e édition, 2016, 552 pages.

Botanique. Les familles de plantes, par J.-L. Guignard, F. Dupont, 16e édition, collection « Abrégés de Pharmacie », 2015, 208 pages.

La médication officinale, par R. Caquet, collection « Abrégés de Pharmacie », 2012, 216 pages.

Pharmacie clinique et thérapeutique, par l'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, 4e édition, 2012, 1336 pages.

Femme enceinte : conseils en officine, par C. Mautrait, collection « Abrégés de Pharmacie », 2008, 96 pages.

Initiation à la connaissance du médicament, par J.-M. Aiache, E. Beyssac, J.-M. Cardot, V. Hoffart, R. Renoux, 5e édition, 2008, 440 pages.

Pharmacologie, par Y. Cohen, C. Jacquot, 6e édition, collection « Abrégés de Pharmacie », 2008, 512 pages.

Chimie organique, par H. Galons, 3e édition, collection « Abrégés PCEM 1 », 2007, 336 pages.

Chimie analytique. Chimie des solutions, par M. Beljean-Leymarie, J.-P. Dubost, M. Galliot-Guilley, collection « Abrégés PCEM 1 », 2006, 176 pages.

Abrégés

Pharmacologie à l'officine

Pour la délivrance éclairée de l'ordonnance

Patrick Poucheret
Faculté de Pharmacie Université de Montpellier

Jean Costentin
Faculté de Médecine-Pharmacie Université de Rouen

2e édition

Elsevier Masson



ISBN : 978-2-294-75039-7
eISBN : 978-2-294-75144-8

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Présentation de la collection des Abrégés de pharmacie

L'étudiant en pharmacie, comme l'étudiant en médecine, l'étudiant vétérinaire ou celui des cursus des différentes filières scientifiques, aborde, lors de ses études, une vaste gamme de programmes allant de la physique corpusculaire et des mathématiques à la biologie moléculaire. Il doit pouvoir comprendre les concepts émis, les suivre dans leur évolution, les assimiler.

Le pharmacien en particulier, spécialiste du médicament, participe à l'isolement ou à la synthèse de principes actifs, à leur mise en forme galénique, à leur étude pharmacologique et clinique, à leur production industrielle, à leur dispensation au public. À ce titre il doit pouvoir communiquer avec le médecin, le chimiste, le biologiste, l'ingénieur entre autres.

Les Abrégés s'adressent au départ aux étudiants des six années d'études qui conduisent au diplôme d'État de docteur en pharmacie. Ils intègrent les nouvelles directives, adaptent leurs thèmes aux nouveaux programmes ou innovent afin d'apporter leur contribution au renouveau scientifique. Concis, maniables, économiques, ils retiennent l'essentiel de la pensée magistrale et bénéficient de l'expérience didactique de leurs auteurs qui sont des enseignants réputés.

Ces auteurs ont fait l'effort de condenser en peu de pages leurs cours : n'en gardant que l'essentiel, ils ont distingué le fondamental de l'accessoire, écarté l'éphémère et favorisé le durable.

Année après année la collection couvre progressivement l'ensemble des enseignements de pharmacie. Nombreux sont les Abrégés qui ont été réédités, preuve de leur succès. Conçus pour une durée de service aux mains des étudiants, les Abrégés sont mis à jour au fur et à mesure des besoins dictés par le progrès scientifique, l'évolution de la profession pharmaceutique, l'adoption de nouvelles méthodes pédagogiques.

Ouvrages du premier ou du deuxième cycle des études pharmaceutiques, ils peuvent aussi rendre service aux étudiants plus spécialisés dans un domaine déterminé des sciences, jeter des ponts entre les disciplines, combler des lacunes et apporter aux étudiants de licences, de masters de chimie et de biologie appliquées une source féconde d'enseignements, plus particulièrement pour ceux qui souhaitent faire carrière dans les industries des biotechnologies, du génie biologique, de l'agro-alimentaire. Ces Abrégés préparent aux enseignements de 3e cycle ouverts à toutes ces disciplines. La présente édition vise aussi les étudiants des filières naturalistes, qu'elles

soient de biologie générale ou des sciences appliquées par exemple à l'horticulture, à l'agronomie ou aux masters visant la protection des milieux naturels qui réclament des bases de botanique générale et systématique préalables aux identifications notamment.

La collection des Abrégés de pharmacie est l'héritière de la collection de Précis de pharmacie que dirigeait notre Maître, le professeur Maurice-Marie Janot et, à trente ans de distance, elle perpétue une tradition de rigueur scientifique et d'ouverture pédagogique. Elle conserve un dynamisme qui la fait entrer dans le troisième millénaire.

Yves Cohen†
Doyen honoraire de la faculté de pharmacie,
université de Paris-Sud (Paris XI)

Avant-propos

Dans un monde en pleine mutation, où tout bouge et s'accélère, l'exercice officinal n'échappe pas aux turbulences. Parmi les changements les plus perceptibles, on peut identifier :

• le retrait du marché d'assez nombreux médicaments « anciens ». L'Afssaps, devenue ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé), à la suite d'affaires très / trop médiatisées, a dû faire face au redoublement des craintes d'effets indésirables que suscitent régulièrement les médicaments auprès de l'opinion publique. Scrutant au plus fort grossissement les données de pharmacovigilance, elle a prononcé, sur la base de rapports bénéfices/risques jugés désormais insuffisants, le retrait du marché d'un certain nombre de médicaments, le « principe de précaution » l'emportant sur la fausse tranquillité de ce qui paraissait consacré par l'usage ;

• la poursuite du développement des *« me too »*, molécules pharmacologiquement synonymes, appartenant souvent à une même famille chimique, ligands d'une même cible biologique. Ces développements, de faible valeur ajoutée en termes d'innovation, ne sont pourtant pas totalement dénués d'intérêts, puisque deux molécules voisines ne sont jamais tout à fait les mêmes – comme eût dit monsieur de La Palisse – et peuvent, outre l'intérêt économique pour le fabricant, permettre la mise sur le marché de formes pharmaceutiques améliorées (formes galéniques) ;

• l'avènement de ligands pour des cibles biologiques nouvellement découvertes : il en est ainsi des gliptines insulinosécrétrices, qui agissent en inhibant la dégradation des incrétines, opérée par la dipeptidyldipeptidase de type 4 (DPP4), ou encore de la multiplication des anticorps monoclonaux (mab, *monoclonal antibodies*) dirigés contre des molécules endogènes biologiquement actives ; citons aussi un agoniste des récepteurs de la mélatonine aux effets antidépresseurs, l'agomélatine, ou encore le bloquant d'un canal sodique du nœud sinusal, au service d'un effet bradycardisant, l'ivabradine ;

• une autre évolution importante est liée à la mise en œuvre du Dossier pharmaceutique. Ce dossier électronique de santé, créé en 2006 par le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, s'est généralisé à presque toutes les officines. Il n'est pas imposé au patient qui est libre d'y adhérer, totalement ou partiellement en demandant que tel médicament qu'il consomme n'y soit pas inscrit. Ce dispositif vise essentiellement à réduire l'incidence de potentielles interactions entre des médicaments consommés par le patient du fait de différentes prescriptions médicales et/ou de conseils pharmaceutiques. Cette mémoire des médicaments délivrés au patient au cours des quatre derniers mois et prolongée par un archivage de 32 mois,

donne, hors tout, un recul de 3 ans sur les médicaments consommés et/ou détenus par le patient. Associé à des dispositifs informatiques d'alerte permettant de détecter des interactions potentielles entre principes actifs, cet outil professionnel officinal permet de sécuriser la dispensation des médicaments au bénéfice de la santé des patients. Sachant que de telles interactions seraient à l'origine de 13 000 décès et de près de 150 000 hospitalisations chaque année, on voit qu'il ne s'agit pas d'un « gadget » mais d'un appui à l'indispensable précepte *« primum non nocere »*. Ce Dossier pharmaceutique a vocation également à enrichir le dossier médical personnel (DMP) dont se dotent les médecins.

Plus prosaïquement, des modifications économiques profondes se dessinent. Le coût de la santé est de plus en plus élevé, eu égard au vieillissement de la population, à ses exigences en matière de qualité de vie, au prix très élevé de certains médicaments issus en particulier des biothérapies, aux contraintes de sécurité qui alourdissent les coûts de développement des nouveaux médicaments, à la multiplication des investigations de toute nature, au gouffre du budget hospitalier, etc. Tous ces éléments obèrent le budget des pays développés, dont les dettes déjà contractées sont abyssales et dont la production de richesses s'essouffle. Une cassure dans l'évolution de leurs dépenses de santé paraît inéluctable. Déjà, pour tempérer ces dépenses, les pouvoirs publics s'appliquent à les rationaliser – se gardant de parler de rationner. On perçoit un désengagement de l'assurance-maladie du petit risque, avec la baisse du taux de remboursement de divers médicaments et un élargissement, par le jeu du délistage, du nombre de médicaments vendus sans ordonnance, ce qui facilite l'automédication. Cette automédication constitue un espace dans lequel le pharmacien doit retrouver tout le rôle de professionnel du médicament qui lui revient de façon naturelle. Si pour le médicament « BTC » (*before the counter*, c'est-à-dire offert à la vente, au lieu d'« OTC » pour *over the counter*, c'est-à-dire relevant du conseil), le pharmacien ne se repositionne pas dans ce nouveau système de dispensation des médicaments, abandonnant ces produits à la seule loi du négoce, il n'aura alors pas longtemps à attendre l'apparition de médicaments sur les gondoles des grandes surfaces – qui les lorgnent avec concupiscence. Si le pharmacien s'inscrit dans la seule compétition des prix, ne disposant pas des forces économiques de ces grandes surfaces et n'étant par ailleurs pas formé à cela par les écoles de commerce, il a d'emblée perdu la partie. La seule compétition qui vaille pour lui, la seule dans laquelle il puisse concourir avec des chances de la gagner, est celle de la compétence. Encore faut-il qu'il la possède, ce qui n'est pas avéré. C'est pourtant après une (plus souvent deux) première année que le futur pharmacien est sélectionné par un concours rigoureux et qu'il enchaîne sur cinq années d'étude, conclues par une thèse d'exercice. Durant ce long cursus universitaire, il subit un enseignement éparpillé, dispensé par des

enseignants qui, dans leur majorité, sont étrangers à l'officine et à la vie hospitalière. Si ces six années d'études supérieures après le baccalauréat étaient bien utilisées, elles offriraient le temps nécessaire à une formation bien adaptée à l'objectif de formation de professionnels du médicament. Pour cela, il faudrait concentrer l'essentiel des efforts sur la physiologie, la physiopathologie, la pharmacologie (pharmacologie moléculaire et fondamentale, pharmacocinétique, pharmacologie appliquée, thérapeutique, pharmacovigilance, analyse critique de l'ordonnance), la séméiologie et la pathologie médicales, le secourisme, la toxicologie, la communication verbale, la comptabilité et la gestion, la médecine vétérinaire ; ces disciplines ne devraient pas être diluées, noyées même, dans une multitude d'autres, de très faible importance pour l'objectif visé. Or ces autres disciplines, par un grignotage au long cours, sont parvenues à accaparer l'essentiel du temps : une chimie multiforme et hypertrophique, une botanique-pharmacognosie plus développée qu'elle ne l'était quand le végétal constituait la principale source de l'inspiration pharmacothérapeutique – ce qu'elle n'est plus. Pour rompre avec cet état de fait, il faudrait que les enseignants n'aient plus (isolément du moins) la maîtrise des programmes. En paraphrasant Clemenceau, la formation à la profession officinale est chose trop sérieuse pour être abandonnée dans son contenu et dans le poids relatif des disciplines aux seuls enseignants. Ceux-ci devraient en permanence se soucier de l'importance réelle de ce qu'ils enseignent pour les professionnels qu'ils ont mission de former. Nos facultés de pharmacie sont des écoles professionnelles, tout comme les facultés de médecine, les facultés dentaires, les écoles vétérinaires. Cela permet, et même impose, de savoir ce qu'il faut enseigner aux étudiants pour les conformer aux besoins présents et futurs de la santé publique, aux attentes tant de la patientèle que des autorités de santé. Ces dernières ont exprimé certaines de leurs attentes dans le cadre de la loi HPST (Hôpital, patient, santé et territoires) : elles voudraient voir mieux utilisées les compétences que l'on peut acquérir en six années d'études supérieures ; elles envisagent de réduire l'importance trop grande accordée à l'activité commerciale par la rémunération au volume et au prix des médicaments, pour mieux récompenser la valeur ajoutée intellectuelle du conseil, du suivi thérapeutique et de l'éducation sanitaire.

Cette nouvelle donne professionnelle avait été présentée par le ministre de la Santé (Xavier Bertrand, fin mars 2012). Il saluait les nouvelles bases de la rémunération des pharmaciens et l'espace élargi de leurs actions comme « un pas de géant, posant la base d'un nouveau mode d'exercice et de rémunération pour les vingt ans à venir ». Ce projet fait état d'honoraires de dispensation des médicaments, d'honoraires pour l'accompagnement des patients recevant des médicaments anticoagulants antivitaminiques K, sous la forme d'un forfait annuel pour chaque patient suivi, un entretien préalable à la mise en place du traitement et deux autres entretiens au cours

de ce traitement où seraient complétées les informations dispensées ; le pharmacien s'assurerait de leur mise en œuvre correcte (régime alimentaire, posologies, suivi biologique, effets secondaires, signes d'alarme de surdosage, etc.). Ce projet assigne aussi au pharmacien un rôle, encore plus important qu'aujourd'hui, dans la substitution des médicaments génériques aux princeps, en requérant qu'il assure une permanence dans le choix du substitut chez la personne âgée, afin d'éviter de troubler ses habitudes et pour prévenir de possibles fluctuations d'effets, auxquelles la personne âgée paraît plus sensible.

C'est une chance exceptionnelle qui est offerte aux officinaux. Ils doivent la saisir avec enthousiasme ; elle est gage et de la pérennité et d'une image embellie de leur profession. Cette proposition est si belle que ne pas la saisir s'apparenterait, dans le contexte actuel, à de l'euthanasie.

L'officinal ne réalise à peu près plus de préparations magistrales et il n'effectue plus d'analyses médicales (même d'urines). S'il en vient à réduire la délivrance de l'ordonnance à l'exécution aveugle d'une prescription médicale et à un simple acte de vente des médicaments, l'avenir officinal paraît sombre. Cette situation est aggravée par une trop fréquente délégation du cœur même de la fonction à des personnels n'ayant pas la culture nécessaire pour l'exercer - les « préparateurs ». Ceux-ci ne sont pas préparés aux exigences d'un exercice, dans lequel il est périodiquement reproché à des pharmaciens de l'assumer incomplétement. Nul ne peut se substituer au pharmacien dans sa fonction de conseil, d'analyse des prescriptions médicales, de la traque des erreurs notoires. Si la profession persévère dans cette impasse, elle arrivera bientôt au bout de celle-ci.

La pharmacie d'officine est invitée à rompre avec « l'esprit voyou » qui séduit quelques-uns de ses praticiens, intoxiqués par l'appât du gain pour des profits instantanés. Ces apôtres du *hic et nunc*, quand ils auront stérilisé le sol qui les nourrit et fait déconsidérer la profession toute entière, déplaceront le lieu de leurs exactions en changeant de métier…

La jeune génération ne doit pas se laisser influencer par ces traders, ces prédateurs qui défraient la chronique. Pour ce que j'en connais, je sens qu'elle croit en ce métier, à sa grandeur et qu'elle paraît prête à en accepter les diverses servitudes. Ce métier, elle le veut évidemment rémunérateur, après de si longues études et tant de sacrifices pour acquérir une officine. Mais elle est habitée par une recherche du sens (cette « génération Y », pour *why*, « pourquoi ? »). Un sens moral fort l'incite à ne pas contrevenir à l'honneur, à la probité, à la confraternité, à l'estime de soi et aux termes du serment de Galien que chacun(e) prête à l'issue de sa thèse. Cette jeune génération devra confronter ses bonnes dispositions à la rigueur économique qui l'attend, aux banques, à leurs prêts et leurs taux, surfant sur le prix extravagant des officines. Cela lui créera de fortes contraintes pour assurer les remboursements, au risque d'infléchir l'éthique de son exercice,

l'obligeant à consacrer trop d'attention au banquier, aux dépens de celle qui devrait être consacrée à la patientèle.

J'ai une autre raison d'être optimiste, acquise par plus de vingt ans d'animation d'un enseignement post-universitaire, dispensé de façon mensuelle aux pharmaciens officinaux de Haute-Normandie. Je veux témoigner ici de l'assiduité d'une majorité d'entre eux aux conférences, qui se tenaient en un lieu parfois éloigné de celui de leur exercice, se terminaient à des heures tardives et survenaient après une longue journée de labeur. Félicitations, chères consœurs et chers confrères, pour cet appétit de savoir, pour cette détermination à actualiser vos connaissances, pour cette envie de mieux faire en étant mieux formés ! Ce sont ces mêmes attraits qui attirent depuis plusieurs années une vingtaine d'entre eux dans un diplôme d'université de séméiologie-pharmacologie-thérapeutique.

J'ai fait un beau rêve sur le pharmacien. Ce rêve n'était pas aux antipodes du réel. Il forçait seulement le trait d'une réalité latente, insuffisamment assumée et surtout très mal préparée par l'université et la formation initiale. Ce pharmacien auquel j'ai rêvé était devenu vraiment le spécialiste du médicament. Il était capable de réévaluer le bien-fondé de la prescription médicale. Compte tenu des pathologies qu'il subodorait à partir des autres prescriptions de l'ordonnance et des questions qu'il ne manquait pas de poser au patient ou à son délégataire, il vérifiait qu'aucun des médicaments prescrits ne contrevenait à aucune des pathologies identifiées. Il ne prenait jamais une boîte dans un rayonnage sans immédiatement décliner, par automatisme, l'enchaînement partant du nom commercial, passant à la dénomination commune internationale (DCI), mettant en perspective la cible biologique sur laquelle agit la molécule (récepteur, enzyme, canal ionique, transporteur, etc.), la façon dont elle affecte cette cible (substrat, inhibiteur, agoniste, agoniste partiel, antagoniste, agoniste inverse, etc.) ; il se remémorait ses principales indications, ainsi que ses principales contre-indications. Il traquait les interactions pharmacologiques qui pouvaient émaner de tous les médicaments prescrits, qu'elles soient de nature pharmacodynamique ou bien pharmacocinétique. Il reconsidérait les posologies indiquées à la lumière de l'âge, du poids, de l'état du foie et des reins (selon la clairance calculée de la créatinine, quand elle était connue). Il conseillait sur l'heure optimale de la prise du médicament ; il précisait : avant, pendant ou après les repas. Il soulignait, le cas échéant, l'importance que peut avoir parfois la diététique associée. Il indiquait les adaptations posologiques à opérer dans des circonstances particulières (voyages transcontinentaux et leurs décalages horaires, période du Ramadan pour les musulmans, grossesse ou allaitement avec leurs contre-indications spécifiques ; conduite à tenir en cas d'omission d'une prise ou, au contraire, le redoublement malencontreux de celle-ci). Ce pharmacien téléphonait, autant que de besoin, au médecin prescripteur pour lui faire part, en toute humilité et en parfaite

confraternité, de ses doutes, de ses interrogations, voire de ses dénégations sur telle posologie, telle association ou dans tel contexte pathologique, en allant au bout de son raisonnement par une brève démonstration pharmacologique, restituant une part de son savoir sur la question soulevée et citant le cas échéant ses sources. Ce pharmacien, lors du renouvellement de l'ordonnance, interrogeait minutieusement le patient à la recherche de troubles qui auraient pu apparaître depuis le début du traitement ; il déclarait au centre régional de pharmacovigilance les troubles significatifs rapportés par le patient, en coïncidence temporelle avec la prise de ce nouveau médicament. Il rappelait le calendrier vaccinal. Il délivrait, avec une pédagogie adaptée, la « pilule du lendemain » à l'adolescente qui la requérait. Il vaccinait le patient qui le sollicitait, non s'en s'être formé à cet acte. Le rêve se prolongeant, notre pharmacien non seulement prodiguait en son officine ou à proximité de celle-ci les premiers secours, les gestes d'urgence, à un blessé ou à une personne ayant un malaise sur la voie publique, car il avait son brevet de secouriste, mais de plus il avait bénéficié d'une formation appropriée qui lui permettait d'être instructeur en cette matière ; il enseignait ainsi à la population intéressée les gestes qui sauvent, dont l'usage d'un défibrillateur cardiaque dont son officine était dotée. Il disposait d'un spray de naloxone pour intervenir en cas de surdose aux opiacés chez l'héroïnomane. Autre expression de sa fibre sociale, il préparait le pilulier de la dame âgée vivant seule à son domicile ; il ne s'interdisait pas lors de la pause du repas d'aller lui instiller dans l'œil le collyre « à ne surtout pas oublier de mettre ». Il accompagnait la délivrance de l'ordonnance de quelques indications brèves, ayant trait à l'organe sur lequel agit chacun des médicaments : « Celui-ci c'est pour votre cœur, il est très important de ne pas l'oublier. » « Avec cet anti-inflammatoire, si vous aviez des brûlures d'estomac ou des selles qui soient toutes noires, avant de le reprendre vous m'en feriez part aussitôt. » Ce pharmacien contrôlait sur le patient allongé dans son bureau, avec le sphygmomanomètre de Vaquez, les chiffres élevés de sa pression artérielle qui venaient d'être révélés par l'appareil automatique, à pièces de monnaie, mis à sa disposition dans l'espace client ; confirmant alors les chiffres anormaux que ce dispositif avait imprimés, notre pharmacien modèle se faisait alors convaincant pour inciter, sans affoler cependant, à une consultation médicale dans des délais en relation avec l'importance des anomalies mesurées. Il conseillait la pesée et il la pratiquait chez l'insuffisant cardiaque, la femme enceinte, l'anorexique qui venait tenter de se procurer un laxatif. À partir du poids et de la taille, il calculait l'indice de masse corporelle (IMC) et, à partir de sa valeur, il engageait un débat sur les méfaits du surpoids et de l'obésité ; il essayait de faire préciser les erreurs diététiques les plus manifestes. Ce même pharmacien, constatant les stigmates colorés du tabac entre l'index et le majeur d'un patient, évoquait la gravité potentielle de la dépendance

au tabac, s'enquérait du désir d'arrêter sa consommation, présentait les possibilités offertes pour l'aide au sevrage ; il appréciait même le degré de l'addiction en soumettant le fumeur au questionnaire/test de Fagerström. Chez le sujet logorrhéique, présentant des varicosités des pommettes et un tremblement des mains, notre pharmacien engageait avec tact un débat sur les consommations de café, de tabac… et de boissons alcooliques ; il rappelait les recommandations de l'Académie de médecine, pour déceler une alcoolodépendance, au travers de l'incapacité de se passer, un jour complet, de temps à autre, de la consommation de toute boisson alcoolique ; et il ajoutait que le constat d'une telle impossibilité devait inciter à consulter un centre d'hygiène alimentaire (CHA), tel celui qui fonctionne dans l'hôpital X. J'ai rêvé aussi que ce pharmacien, bien formé à la connaissance des méfaits physiques et psychiques du cannabis, aidait la population à prendre la mesure des dégâts sanitaires et sociétaux de cette drogue, aux effets lents et pernicieux. Il était très disert sur les régimes adaptés à la dame ostéoporotique, à la femme enceinte, à celle qui allaite, au vieillard, au sportif, au lithiasique biliaire, au goutteux, à l'hypertendu, au patient traité par les anticoagulants antivitamine K, au nourrisson. Je l'ai même imaginé reprenant la main sur l'alimentation du bébé qui avait échappé à ses confrères et, pire, à ses consœurs, un privilège perdu parce que la valeur ajoutée de leurs conseils (jugés trop faibles) était loin de compenser le surcoût que comportait l'achat de ces laits et farines dans leur officine, relativement aux prix pratiqués par les magasins de grandes surfaces. J'ai vu aussi ce pharmacien exiger et obtenir de sa faculté d'origine et de ses journaux professionnels qu'ils lui assurent une formation continue de qualité, le formant aux mutations de la thérapeutique.

Hélas ! La sonnerie du réveil m'a privé de la suite de ce très beau rêve et m'a fait, à regret, retrouver le réel. J'ai pensé alors à tout ce qui devrait être entrepris pour que ce rêve devienne réalité. Une formation adaptée permettrait cela. Elle exige, après la dispensation d'une formation de base (propédeutique) commune aux trois filières (biologie, industrie, officine), réduite au plus petit commun dénominateur, de distinguer au plus tôt (dès la troisième année) ces trois filières. Pour les quelques dizaines d'étudiants qui se destineront à la recherche (dans des directions très diverses), pour la centaine d'étudiants qui se destineront à la biologie clinique, pour les quelques centaines qui choisiront l'industrie (dont un certain nombre d'entre eux reviendra vers l'officine), on ne peut continuer de diluer jusqu'à la fin de la quatrième année la formation des quelque 1500 étudiants qui se destinent à l'officine, dans une multitude de disciplines enseignées de façon hypertrophiée et qui leur seront d'une utilité à peu près nulle. Il est urgent d'alléger le poids d'une botanique obsolète, d'une pharmacognosie qui emprunte de plus en plus à l'histoire de la pharmacie, d'une galénique de comptoir qui n'a plus cours, d'une chimie organique démesurée dont il

ne reste rien à la fin du cursus et qui n'aura ultérieurement aucune raison d'être remémorée, d'une chimie analytique totalement déplacée, d'une chimie thérapeutique qui, pour tenter d'intéresser les étudiants, déborde allégrement sur la pharmacologie, qui se trouve alors enseignée par des chimistes, sans connivence avec les spécificités de cette pharmacologie. La pharmacologie au côté de la séméiologie-pathologie sont les sciences majeures pour préparer à l'exercice officinal. Cette pharmacologie doit être complétée de thérapeutique (quasi inexistante dans le cursus actuel). Elles ne doivent plus être étouffées par d'autres disciplines. La formation des étudiants est devenue le prétexte pour faire vivre ou survivre, en chaque faculté de pharmacie, certaines disciplines. Les heures d'enseignement servent de base au recrutement des enseignants, et la défense de « sa » discipline passe par la conquête d'heures de travaux pratiques, de travaux dirigés et de cours magistraux. Cela s'effectue au mépris des besoins effectifs de formation des étudiants.

Les enseignements de séméiologie ainsi que de pathologie médicale devraient être très hypertrophiés, tant pour la filière de biologie médicale que pour la filière officinale. Elles devraient être traitées, au moins pour partie, séparément, avec d'importants développements sur le conseil thérapeutique dans la filière officinale et avec une focalisation de l'attention portée à la séméiologie d'interrogatoire et d'inspection, les seules facettes de l'examen clinique qui sont accessibles à l'officinal. Ces enseignements devraient évidemment être dispensés par un titulaire du diplôme de médecine, qui exercerait simultanément une activité hospitalière dans le domaine de la biologie clinique ou de la pharmacologie (pharmacovigilance, pharmacocinétique), afin d'être en permanence au contact d'une partie de l'esprit et de la culture pharmaceutique et biologique. De façon optimale, cet enseignant pourrait être à la fois médecin et pharmacien. Par le jeu de « la passerelle » (qui permet à un pharmacien diplômé d'accéder directement en troisième année de médecine), cette dualité n'a rien d'exceptionnel. Cet enseignant des sciences médicales en pharmacie devrait évidemment pouvoir accéder au rang de professeur. C'est à ces conditions, qualitatives et quantitatives, que la formation médicale du pharmacien lui permettra d'épauler efficacement et de relayer l'action du médecin généraliste ; celui-ci pourra alors accepter que des activités qui relevaient de son magistère soient déléguées à des pharmaciens bien formés pour ce faire.

C'est pour servir modestement ces ambitions que nous nourrissons pour nos confrères et consœurs de l'officine qu'avec Patrick Poucheret nous avons conçu ce livre. Certains de ses chapitres ont un caractère synoptique délibéré, qui emprunte à l'aide-mémoire. De ce fait, il y manque de multiples choses qui seraient utiles à l'officinal, mais nous ne visions pas à l'exhaustivité – nous savons le peu de temps que peut consacrer chacun/

chacune à la formation continue – ; aussi nous sommes-nous efforcés de bannir ce qui était d'une moindre utilité.

Nous nous sommes penchés sur la définition de quelques termes d'usage courant, mais qui font l'objet d'un mésusage fréquent, parfois du fait même des pharmaciens, lesquels devraient être les gardiens sémantiques pointilleux des termes propres à leur culture. Afin que le médicament ne paraisse pas tombé du ciel, tel un produit de la génération spontanée, nous avons effectué une brève présentation du développement du médicament. En faisant de la connaissance du mécanisme d'action du médicament un élément indispensable à la compréhension de ses activités, de ses indications et de ses contre-indications, nous avons consacré un chapitre particulier à leurs cibles biologiques, en faisant référence à leurs dénominations commerciales, à leurs dénominations communes internationales et à leurs indications principales. Un autre chapitre effleure le devenir du médicament dans l'organisme, en donnant l'explication des paramètres, à partir desquels on peut analyser sa pharmacocinétique.

Le fil directeur de ce livre tient dans l'idée qu'aucun médicament ne saurait être sorti du rayonnage sans que cela donne lieu à l'évocation stéréotypée de sa fiche signalétique pharmacologique. Cette évocation doit dérouler le continuum suivant :

- nom commercial ;
- dénomination commune internationale ;
- cible biologique ;
- façon d'affecter cette cible ;
- traits pharmacocinétiques essentiels ;
- indications ;
- contre-indications ;
- interactions pharmacologiques majeures.

Enfin, à l'issue de ces exercices de solfège, et après une synthèse dédiée au Pharmacien d'officine sur le sujet des toxicomanies, nous avons considéré le passage à l'acte, à savoir les modalités d'analyse pharmacologique de l'ordonnance, que nous avons conclues par une dizaine d'ordonnances soumises à votre sagacité, avec « un corrigé » proposé par les rédacteurs.

Puisse ce livre servir les évolutions ambitieuses que nous avons exprimées pour la pharmacie officinale.

Professeur Jean Costentin
Faculté de Médecine-Pharmacie
Université de Rouen

Abréviations

ADELI	Autorisation des listes
ADME	Absorption, distribution, métabolisation, élimination
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIB	Analyse de l'impédance bioélectrique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ARA-II	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AVK	Antivitamine K
AZT	Azidothymidine
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BMI	*Body mass index*
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPCO	Bronchopneumopathie obstructive chronique
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BTC	*Before the counter* (médicament offert à la vente)
CB	Cannabinoïdes
CCPPRB	Comité consultatif de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales
CHA	Centre d'hygiène alimentaire
CI	Contre-indication
COMT	Catéchol-O-méthyl transférase
COX	Cyclo-oxygénase
CYP	Cytochrome P450
D	Dopaminergique
DCI	Dénomination commune internationale
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
DOPA	Dihydroxyphénylalanine
DPP	Dipeptidyldipeptidase
DSM	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
EPO	Érythropoïétine
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GABA	Acide gamma-amino-butyrique
GCP	*Good clinical practices*
GLP	*Good laboratory practices*
GnRH	*Gonadotropin-releasing hormone*
H	Histaminique
HDRS	*Hamilton Depression Rating Scale* (Ham-D)
5-HT	5-hydroxytryptamine (ou sérotonine)
HTA	Hypertension artérielle

HTS	*High throughput screening* (screening à haut débit)
ICD	*International Classification of Diseases*
ICOMT	Inhibiteur de la COMT
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IgE	Immunoglobuline E
IL	Interleukine
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IMC	Indice de masse corporelle
IPDE	Inhibiteur de la phosphodiestérase
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRS	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IRSN	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS (IRSS)	Inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine
LHRH	*Luteinizing hormone releasing hormone*
LP	Libération prolongée
mab	*Monoclonal antibody* (anticorps monoclonal)
MADRS	*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MLA	*Mouse lymphoma assay* (test du lymphome murin)
NC	Nom commercial (ou dénomination commerciale)
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NT	Neurotensine
OMS	Organisation mondiale de la santé
OTC	*Over the counter* (médicaments relevant du conseil)
PANSS	*Positive and negative syndrome scale*
PPAR	*Peroxysome proliferator-activated receptor*
PPSE	Potentiel postsynaptique excitateur
PPSI	Potentiel postsynaptique inhibiteur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
RDME	Résorption, distribution, métabolisation, élimination
RGO	Reflux gastro-intestinal
ROC	*Receptor-operated channel*
SEP	Sclérose en plaques
Sida	Syndrome d'immunodéficience acquise
SMR	Service médical rendu
SNC	Système nerveux central
TDHA	Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité
THC	Tétrahydrocannabinol
TNF	*Tumor necrosis factor*
VOC	*Voltage-operated channel*

1 Sémantique pharmaceutique

Quelques définitions et propositions de corrections d'usages dévoyés

Mal nommer les choses c'est ajouter du malheur au monde.
Albert Camus

Adhérons aux néologismes qui enrichissent notre langue ; résistons à ceux qui la colonisent et, pire, la pervertissent.
Jean Costentin

Pharmacologue

Chercheur consacrant ses recherches aux effets et au métabolisme des agents pharmacologiques (candidats au statut de médicament) ou des médicaments reconnus comme tels. Les pharmacologues sont formés dans les facultés de pharmacie, de médecine, de science, par les grandes écoles, les écoles vétérinaires. Pharmacologue n'est pas synonyme de pharmacien.

Drogue

Le terme « drogue » doit être réservé aux agents psychotropes (c'est-à-dire agissant sur le fonctionnement cérébral) générateurs d'une pharmacodépendance : les agents toxicomanogènes ; on dit encore générateurs d'addiction. Il s'agit de substances d'origine végétale (cocaïne, morphine, tétrahydrocannabinol, etc.) ou de synthèse (amphétamines, ecstasy, etc.), dont les premières consommations ont suscité une sensation de plaisir, incitant à leur réitération. Lors de ces usages itératifs, les effets aversifs se sont atténués tandis que les effets appétitifs se sont intensifiés ; le plaisir s'est alors mué en besoin, devenant de plus en plus exigeant, impérieux ; le sujet vit très mal psychiquement (dépendance psychique) et parfois en outre physiquement (dépendance physique) le fait d'être privé de cette substance.

La traduction anglaise du mot français « drogue » est *« drug of abuse »* ou *« addictive drug »*. La traduction française du mot anglais *« drug »* est « médicament » ou bien « agent pharmacologique » – si cette substance pharmacologiquement active ne satisfait pas (encore) aux critères qui conditionnent l'accès à la dignité de médicament.

Promédicament

Un promédicament est une substance qui ne développe pas intrinsèquement (sous sa forme native) les effets pharmacologiques attendus, et qui ne le fera qu'après sa transformation endogène (souvent opérée par le foie) qui génère le principe actif.

On prendra pour exemple le racécadotril (Tiorfan®). Après sa résorption intestinale, lors de la traversée hépatique, la molécule est hydrolysée. Le métabolite actif (thiorfan) inhibe une enzyme, la néprilysine, autrefois désignée « enképhalinase ». Il préservera ainsi les enképhalines (peptides opioïdes) de leur inactivation. Elles pourront alors stimuler les récepteurs opioïdes de type δ (delta), réduisant ainsi les diarrhées sécrétoires. Cette stratégie du promédicament est traduite en anglais par *prodrug*.

Iatrogénie

Le terme « iatrogénie » est communément utilisé pour caractériser les conséquences néfastes d'un traitement médical, en particulier les effets délétères d'un médicament prescrit par un médecin. *Iatros* en grec signifie « médecin », et *gène* signifie « qui engendre ». Stricto sensu, ce terme est mal construit ; il serait préférable de parler :

- de « iatropathogénie », trouble engendré par l'intervention médicale ;
- ou de « trouble iatreux », en relation avec le médecin.

Ausculter

C'est écouter, souvent à l'aide d'un stéthoscope, les sons émanant de l'intérieur du corps (poumons, cœur, vaisseaux, abdomen, etc.). Cela n'est qu'un élément de l'examen clinique du malade, qui ne se résume pas à cela. De façon totalement inappropriée, certains font cette confusion, que ce rappel vise à corriger.

Infarctus

Vient du latin *in farcio*, « infarcir », « bourrer », et non *fractio*, « fracture » ; c'est la conséquence d'une obturation d'une artère coronaire, de là infarctus. Ce n'est pas une fracture du myocarde ; alors, de grâce, pas d'« infractus » !

Nosocomial

A trait aux infections qui se développent au cours et du fait du séjour en clinique ou à l'hôpital ; il faut un intervalle libre d'au moins 48 heures après l'entrée dans ces établissements pour imputer à la fréquentation de ce lieu l'origine de l'infection bactérienne.

Infection communautaire

Terme équivoque puisqu'il désigne les infections qui seraient contractées en dehors de l'hospitalisation ; aussi son usage devrait-il être évité.

Fibroscope

Désigne un endoscope qui, par la conduction de la lumière par des fibres de verres, permet de visualiser sans intervention chirurgicale les organes que l'on peut aborder à partir de leur embouchure. On devrait parler d'un endoscope à fibres de verres et, selon l'organe qu'il permet de regarder, de bronchoscope, d'œsophagoscope, de gastroscope, de coloscope, de cystoscope, etc. à fibres de verre.

Neuroleptiques/neuroleptiques atypiques

Neuroleptique

Terme forgé par J. Delay et P. Deniker, par référence aux effets extrapyramidaux/parkinsoniens (akinésie, hypertonie, tremblements) du premier antipsychotique (chlorpromazine) « qui saisit le nerf », phénomène en relation avec le blocage des récepteurs D_2 de la dopamine dans le striatum, aboutissant aux mêmes effets que la destruction des neurones dopaminergiques nigro-striataux à l'origine de la maladie de Parkinson.

Neuroleptique atypique

Expression utilisée pour désigner les antipsychotiques de deuxième génération, qui sont virtuellement dénués d'effets extrapyramidaux. Cette expression est illogique ; on ne peut se servir de l'adjectif atypique pour contredire l'expression neuroleptique. Elle devrait donc être abandonnée et remplacée par « antipsychotique non neuroleptique ».

Absorption/résorption

Absorption

Faire passer de l'extérieur vers l'intérieur ; le fait d'ingérer. J'absorbe une tasse de café.

Résorption

Passage progressif d'une substance d'un milieu dans un autre, au travers d'un épithélium. La peau résorbe la trinitrine (Trinipatch®) ou le fentanyl (Durogesic®) appliqués à sa surface, pour les faire apparaître dans le sang. Après que j'ai absorbé une tasse de café, mon intestin en résorbe la caféine.

ADME/RDME

Là aussi l'anglais est venu apporter de la confusion. L'ADME des anglophones, qui caractérise les grandes étapes de la pharmacocinétique (*Absorption, Diffusion, Metabolism, Excretion*), a été francisée en ajoutant seulement un « e » à *metabolism*. Le terme *absorption* en anglais aurait dû être traduit en français par « résorption ». Les grandes étapes de la pharmacocinétique doivent donc être, en français, RDME, pour Résorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

Ubiquiste

Présent en plusieurs lieux simultanément – avoir le don d'ubiquité. Par exemple, le caractère ubiquiste des récepteurs CB_1 aux endocannabinoïdes dans le cerveau. Cela se traduit en anglais *ubiquitary* ; et bien sûr il s'est trouvé quelques amateurs de néologismes, ignorant le terme ubiquiste, pour diffuser le terme ubiquitaire.

Réceptogramme

Ensemble des récepteurs qui peuvent être affectés par un ligand à ses « concentrations thérapeutiques », c'est-à-dire pour des posologies usuelles. Comme la spécificité d'un ligand pour un type de récepteur est exceptionnelle, lorsqu'un médicament occupe un type de récepteur, il est commun qu'il occupe simultanément des récepteurs d'un autre ou de divers autres types, ce qui contribue à forger son spectre fonctionnel.

« Un gène code une protéine »

Et non pas « pour » une protéine – là encore, par contamination par l'anglais (*to code for something*).

Thalidomide

Le thalidomide est du masculin, car on dit un amide. Après son usage comme psycholeptique de triste mémoire chez la femme enceinte, où il a été responsable de phocomélies, il réapparaît dans certaines indications dermatologiques, oncologiques (myélome), etc.

2 Les différentes strates du développement d'un médicament

Primum non nocere.
Hippocrate

Le processus de recherche et développement (R & D) d'un candidat médicament comprend deux phases principales d'études :
- les études précliniques ;
- les études cliniques, ou essais cliniques ou phases cliniques.

Études précliniques

Recherche et découverte de molécule d'intérêt thérapeutique

Cette phase consiste à identifier/sélectionner des molécules présentant une activité pharmacologique pouvant avoir un intérêt thérapeutique. Elle met à profit :
- des cibles biologiques nouvellement découvertes ;
- la révélation d'effets inattendus ou qui étaient encore inconnus de molécules anciennes ;
- la découverte de nouvelles substances élaborées dans le monde végétal ou animal ;
- surtout, l'exploration d'importantes « chimiothèques » issues de la chimie de synthèse qui crée des molécules nouvelles ou qui effectue des variations sur des *« leads »* donnés.

Ces cibles biologiques, anciennes ou plus récemment découvertes, sont confrontées à cette multitude de molécules d'origines diverses par le criblage à haut débit (*high throughput screening* [HTS]). Son caractère très automatisé permet la mise en ligne de plusieurs dizaines de cibles et l'évaluation, chaque jour, de l'affinité que manifestent pour elles des dizaines de molécules. Cela permet d'en tester des milliers chaque année. La mise en évidence d'une interaction entre une molécule et une cible fait de cette molécule un *« hit »*. La connaissance d'une affinité élevée (de l'ordre du nanomolaire [nM]) pour un récepteur déterminé incite à apprécier

rapidement la nature de l'interaction, c'est-à-dire l'activité intrinsèque, qui permet de préciser si l'on est confronté à un agoniste, un agoniste partiel, un antagoniste neutre ou un agoniste inverse. Un « *hit* » confirmé devient un « *lead* », soumis alors au processus d'optimisation par chimie médicinale aboutissant au candidat médicament.

Études de pharmacologie

Cette phase explore les actions pharmacologiques et les effets thérapeutiques du candidat médicament.

Les études pharmacologiques sont conduites in vivo et in vitro. Elles ne font pas l'objet de contraintes réglementaires spécifiques quoique, désormais, l'expérimentation sur animaux vivants est très encadrée par des comités d'éthique et des contrôles des services vétérinaires départementaux. La pharmacologie de sécurité est très codifiée, comme les explorations de toxicologie traitées ci-après.

Études de toxicologie

Cette phase vise à mettre en évidence la toxicité éventuelle du principe actif tant qualitativement que quantitativement. Le candidat médicament devra démontrer, pour que son développement soit poursuivi, une innocuité systémique ainsi qu'une bonne tolérance.

Les études de toxicologie comprennent :

- la toxicité aiguë : en « escalade » de doses, dose minimale induisant une toxicité significative ;
- la toxicité subchronique : administrations répétées, 15 jours à 6 mois ;
- la toxicité chronique : administrations répétées, 6 à 12 mois ;
- la tolérance locale : applications répétées, 15 jours ;
- la cancérogenèse : administrations répétées, 12 mois et plus long terme ;
- la génotoxicité : tests pratiqués in vitro (test d'Ames et test MLA) et aussi in vivo (test des micronoyaux et test des comètes) ;
- la toxicité sur la reproduction : segments I, II et III (respectivement fertilité, embryotoxicité, péri- et postnatalité) ;
- la pharmacologie de sécurité : analyse des effets sur les principales fonctions vitales (système nerveux central, appareil cardiovasculaire, appareil respiratoire, etc.).

Ces investigations font l'objet de contraintes réglementaires strictes, dont les bonnes pratiques de laboratoire, ou BPL (GLP en anglais, pour *good laboratory practices*).

Études de pharmacocinétique, de toxicocinétique

Cette phase analyse le devenir du candidat médicament dans l'organisme en fonction du temps. Elle détermine les principaux paramètres cinétiques :

biodisponibilité, Cmax, demi-vie, clairances hépatique et/ou rénale, le métabolisme, les métabolites, les phénomènes de thésaurisation, le volume apparent de diffusion, la liaison aux protéines plasmatiques, aux protéines tissulaires, les principaux émonctoires, etc.

Les études de pharmacocinétique permettent, après administration unique et réitérée, la détermination des relations entre doses et effets toxiques, l'identification des métabolites éventuels, la comparaison entre le métabolisme humain et animal.

Ces explorations font l'objet de contraintes réglementaires strictes, notamment la validation des méthodes de dosage utilisées et les BPL.

Études cliniques

Une formulation médicamenteuse entre en essai clinique après autorisation des autorités réglementaires, du CCPPRB (comité consultatif de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales), des patients volontaires (consentement éclairé des volontaires), du médecin/clinicien investigateur. Les essais sont réalisés dans des établissements médicalisés publics ou privés, suivant les bonnes pratiques cliniques, ou BPC (GCP en anglais, pour *good clinical practices*) (tableau 2.1) :

- les essais cliniques de phase I étudient la tolérance ;
- les essais cliniques de phase II sont des études exploratoires d'efficacité thérapeutique ;
- les essais cliniques de phase III ont pour objet la confirmation de l'efficacité thérapeutique ;
- les études de phase IV suivent attentivement le médicament après sa mise sur le marché. Elles permettent d'optimiser l'usage thérapeutique du médicament dans la population générale (la plus hétérogène). Ces explorations quantifient les effets secondaires attendus, identifient des effets secondaires inattendus et/ou des complications tardives, précisent de nouvelles contre-indications et/ou des interactions médicamenteuses non répertoriées.

Échelles d'évaluation

Des échelles permettant d'évaluer l'activité du médicament sur les pathologies visées sont de plus en plus utilisées, afin de quantifier l'importance thérapeutique réelle d'un nouveau traitement.

Échelle SMR et ASMR

Au terme de son développement, le dossier du médicament est soumis à l'approbation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le

Tableau 2.1. Les phases cliniques du développement d'un médicament.

Phase I	Objectifs	Évaluer l'innocuité, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique humaine
	Spécificité	Première administration à l'homme
	Population	Volontaire sain, souvent de sexe masculin
	Effectif	Limité : quelques dizaines de patients au maximum
	Traitement	Dose faible, unique ou escalade progressive de doses
	Durée	Court terme (quelques semaines au plus)
Phase II	Objectifs	Caractériser l'action pharmacologique, l'effet thérapeutique Préciser la posologie et évaluer les effets secondaires
	Spécificité	Première administration à des patients porteurs de la pathologie visée
	Population	Patient atteint de l'affection visée, population très homogène
	Effectif	Modéré : 50 à 500 patients
	Traitement	Administrations réitérées, différentes doses thérapeutiques
	Durée	Court terme (moins de 6 mois en général)
	Conditions	Candidat médicament versus placebo ou produit de référence Essai en simple ou double aveugle
Phase III	Objectifs	Tester le médicament en conditions réelles, définir l'efficacité thérapeutique, déterminer le rapport bénéfice/risque du traitement
	Spécificité	Administration au patient porteur de la pathologie visée
	Population	Patient atteint de l'affection visée, population plus hétérogène (âge, pathologies et traitements associés), essais multicentriques internationaux
	Effectif	Important : milliers de patients
	Traitement	Administrations réitérées de longue durée
	Durée	Long terme (6 à 12 mois en moyenne)
	Conditions	Candidat médicament versus un produit de référence et/ou un placebo, essai en double aveugle
Phase IV	Études post-AMM	

Tableau 2.2. **Service médical rendu (SMR).**

Échelle	SMR majeur ou important SMR modéré ou faible SMR insuffisant SMR non précisé

marché (AMM). Ceci étant acquis, il sera alors évalué par la commission de transparence qui détermine le niveau de prise en charge du médicament par la Sécurité sociale. Cet avis est fondé sur l'évaluation du score obtenu par le médicament sur les échelles SMR et ASMR :

- l'échelle SMR (tableau 2.2) évalue la valeur « intrinsèque » du médicament sans le comparer à d'autres médicaments déjà présents sur le marché ; son score influera sur le taux de remboursement par la Sécurité sociale ;
- l'échelle ASMR (tableau 2.3) évalue la valeur « extrinsèque » du médicament, en le comparant aux autres médicaments de la même classe thérapeutique, jugés comparables, déjà sur le marché ; son score influera sur le taux de remboursement par la Sécurité sociale.

Tableau 2.3. **Amélioration du service médical rendu (ASMR).**

Échelle	ASMR-1 : Amélioration majeure ASMR-2 : Amélioration importante ASMR-3 : Amélioration modeste ASMR-4 : Amélioration mineure ASMR-5 : Aucune amélioration ASMR-6 : Avis défavorable

Échelles en psychiatrie

La nosologie est apparue en France XVIIIe siècle, avec le traité princeps du médecin François Boissier de Sauvages de Lacroix, intitulé *Nosologia methodica*.

La nosologie étudie les critères de classification des maladies (étiologie, séméiologie, pathogénie) ; elle donna naissance à la nosographie qui classe les maladies sur la base des critères nosologiques. Dans ce dessein, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a développé la classification ICD (*International Classification of Diseases*) destinée aux praticiens du monde entier. Les critères objectifs, spécifiques et précis d'inclusion/exclusion visent à assurer la rigueur et l'homogénéité du diagnostic.

Parallèlement se sont développés des outils de classification propres à certains types de pathologies, notamment psychiatriques avec le DSM-V – *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5e édition (publiée en 2013), issu des travaux de l'Association américaine de psychiatrie.

Cet outil de classification des troubles mentaux comporte cinq axes principaux :

- axe I : les troubles cliniques (mentaux, de l'humeur, anxieux, psychotiques, etc.) ;
- axe II : les troubles de la personnalité et le retard mental ;
- axe III : les affections médicales générales ;
- axe IV : les troubles psychosociaux et environnementaux ;
- axe V : évaluation globale et fonctionnement.

Le DSM-V a pour objectifs d'affranchir la démarche diagnostique de subjectivisme.

En complément de ces classifications, se sont développées des échelles d'évaluation de la symptomatologie clinique pour l'évaluation et le suivi du patient avant, pendant et après un traitement. Ces outils permettent également de mesurer l'intérêt pharmacothérapeutique des médicaments en développement ou déjà commercialisés. Différentes échelles utilisées en psychiatrie peuvent être citées :

- PANSS, *Positive And Negative Syndrome Scale*, pour les psychoses ;
- HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale* (Ham-D), pour les états dépressifs ;
- MADRS, *Montgomery & Asberg Depression Rating Scale*, pour les états dépressifs.

Ces échelles d'évaluation recueillent et quantifient de manière standardisée les symptômes du patient selon un processus binaire (« oui » ou « non ») ou gradué (affectation d'une valeur numérique selon un barème de référence).

Échelles de masse corporelle

Le développement considérable de l'obésité, du diabète de type 2 et des pathologies associées, notamment cardiovasculaires, a rendu nécessaire l'établissement de standards pour l'évaluation clinique des risques liés au surpoids. Parmi les échelles de masse corporelle, l'OMS propose comme standard de référence l'indice de masse corporelle, ou IMC (BMI en anglais, pour *body mass index*), également dénommé indice de Quételet. La valeur trouvée est comparée aux valeurs de référence, ce qui précise la sévérité du surpoids ou du sous-poids (tableau 2.4).

L'IMC se calcule en divisant le poids (exprimé en kilogrammes) par la taille (exprimée en mètre) élevée au carré.

Cette échelle d'IMC est préconisée par l'OMS en raison de corrélations identifiées entre la hausse de la valeur de cet indice et la morbi-mortalité en relation avec des pathologies telles que : maladies cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, diabète, obésité et certaines formes de cancer.

Tableau 2.4. L'indice de masse corporelle (IMC).

Statut du sujet	IMC
Dénutrition	IMC < 18,5
• Sévère • Modérée • Insuffisance pondérale	IMC < 16 16 ≤ IMC < 17 17 ≤ IMC < 18,5
Valeur de référence	18,5 ≤ IMC < 25
Surpoids	IMC ≥ 25
Obésité	IMC ≥ 30
• Obésité de grade I • Obésité de grade II • Obésité de grade III	30 ≤ IMC < 35 35 ≤ IMC < 40 IMC ≥ 40

D'autres échelles d'analyse de masse corporelle existent : périmètre abdominal et rapport tour de taille sur tour de hanche, l'AIB (analyse de l'impédance bioélectrique) et la pléthysmographie. Elles permettent d'évaluer certains points que l'IMC ne peut mettre en évidence.

Ces différents référentiels constituent des outils objectifs d'aide au diagnostic ; ils sont désormais indispensables aux praticiens et, en particulier, aux investigateurs cliniques.

3 L'ordonnance

Il est bon de lire entre les lignes, cela fatigue moins les yeux.
Sacha Guitry

L'ordonnance recèle, pour qui veut se donner la peine de bien l'analyser, une mine d'informations, utilement complétées, le cas échéant, par quelques questions bien ciblées. La connaissance de ces informations permettra une délivrance éclairée, laquelle représente la valeur intellectuelle, essentielle, ajoutée – au côté de l'activité de conseil à la patientèle – de l'acte pharmaceutique. Exécuter (bêtement) une ordonnance pourrait aboutir parfois à exécuter le patient. Le pharmacien est intellectuellement préparé à contrôler le bien-fondé de la prescription médicale et à justifier ses réserves et ses doutes en prenant aussi souvent que nécessaire l'attache du prescripteur. C'est à ces conditions qu'il justifie le monopole de la délivrance des médicaments qui lui est accordé. C'est à ce prix qu'il constitue un maillon fort, irremplaçable, de la chaîne des activités sanitaires. La difficulté de cet exercice est telle que cette fonction ne saurait être déléguée par le pharmacien à un collaborateur ou une collaboratrice non pharmacien (préparateurs en pharmacie, dont l'activité doit se déployer en d'autres espaces que le conseil à la patientèle et la délivrance de l'ordonnance).

Le pharmacien, ayant identifié a priori les différentes pathologies que visent à traiter les médicaments prescrits, s'assurera alors que l'ordonnance ne comporte aucun médicament qui contreviendrait à l'une des pathologies identifiées – par exemple : pas de neuroleptique chez un parkinsonien ; pas de bêtabloquant lipophile chez un déprimé ; pas de diurétique chez un porteur d'adénome prostatique ; pas d'inhibiteur calcique dihydropyridinique prescrit isolément chez un angoreux, etc.

La dénomination commerciale (NC) de chaque médicament doit déclencher alors, sur un mode quasi automatique, la réminiscence :

- de sa dénomination commune internationale (DCI) ;
- de sa cible biologique principale ;
- voire de ses cibles secondaires si elles sont notablement sollicitées aux posologies usuelles ;
- puis encore de la façon de les affecter (sur le mode agoniste ou agoniste partiel ou antagoniste neutre ou agoniste inverse) ;
- de la ou des principales indications thérapeutiques ;

- des traits essentiels de sa pharmacocinétique s'ils s'en trouvent de très singuliers ;
- des principales contre-indications ;
- des interactions majeures.

Je recommande aux étudiants en pharmacie de la filière officinale de se constituer des fiches pour les principaux médicaments rassemblant ces diverses informations majeures, les invitant à les « rabâcher » comme autrefois ils le firent pour les tables de multiplication. Il s'agit là du solfège nécessaire pour l'exécution de la partition que constitue la délivrance de l'ordonnance.

C'est à partir de là qu'il est possible de vérifier, par exemple, que n'apparaissent pas simultanément un agoniste et un antagoniste d'un même type de récepteur – par exemple : du propranolol antagoniste des récepteurs β_2-adrénergiques, et du salbutamol, agoniste de ces récepteurs ; ou bien de la clonidine, agoniste des récepteurs α_2 centraux, et de la mirtazapine, antagoniste de ces récepteurs ; ou bien un inhibiteur de la cholinestérase, destiné à préserver l'acétylcholine de son hydrolyse inactivatrice, afin qu'elle stimule de façon redoublée les récepteurs cholinergiques muscariniques hippocampiques, associé à un anticholinergique muscarinique d'action centrale, tel que l'hydroxyzine.

On se remémorera pour telle molécule celles qu'on ne devrait pas lui associer – par exemple : à l'acide acétylsalicylique (aspirine) à dose antalgique, du méthotrexate, pour ne pas risquer une aplasie médullaire ; à un antidépresseur inhibiteur de la recapture de sérotonine, un médicament stimulant les transmissions sérotoninergiques, comme un IMAO-A tel que le moclobémide, ou le linézolide ou un triptan antimigraineux, de crainte de susciter un syndrome sérotoninergique, etc.

Mais avant cela, il conviendra d'être attentif à plusieurs informations telles que l'identité du prescripteur, la date de l'ordonnance, les éléments de l'état civil du patient (âge, sexe, origine ethnique), les troubles qu'il paraît présenter.

Le prescripteur

Le Code de déontologie médicale et le Code de la santé publique précisent à cet égard les informations qui conditionnent la validité de l'ordonnance. Elles incluent :

- son nom et éventuellement son prénom ;
- ses qualifications, reconnues par l'Ordre des médecins et le ministère de la Santé ;
- son adresse et son numéro de téléphone professionnel (en cas d'urgence) ;
- son numéro ADELI ;

• son adhésion éventuelle à un organisme de gestion agréé ;
• sa signature manuscrite en fin d'ordonnance, sans espace libre avec la dernière prescription.

L'identité et les qualifications du prescripteur garantissent l'origine de l'ordonnance et son adéquation avec le domaine d'exercice du praticien.

– Un antiarythmique faisant l'objet d'une première prescription d'un généraliste, alors que le patient n'aurait pas consulté un cardiologue, soulève une interrogation.
– La prescription d'un médicament inhibiteur de la cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer ne peut émaner que d'un neurologue, d'un gériatre, d'un psychiatre ou d'un généraliste titulaire du diplôme d'université de gériatrie.

La date

La date, apposée par le prescripteur, est une information obligatoire pour la délivrance des médicaments de l'ordonnance. Son importance repose sur des bases légales, réglementaires et thérapeutiques.

Sur le plan légal, la date permet de définir :
• la durée de validité de l'ordonnance ;
• les dates ultérieures de renouvellement potentiel.

Sur le plan thérapeutique, la date peut s'avérer importante à plusieurs égards :
• la pertinence thérapeutique (délai entre prescription et délivrance du médicament) ;
• la possibilité d'effets secondaires (par exemple, photosensibilisation au cœur de l'été, n'ayant pas conduit à une mise en garde au cœur de l'hiver).

Un ophtalmologiste a pu prescrire un corticoïde pour une inflammation allergique de l'œil qui, ayant spontanément rétrocédé, a conduit le patient à ne pas requérir la délivrance de cette ordonnance. À distance de cet épisode, l'œil étant à nouveau inflammatoire, l'ordonnance est présentée pour obtenir le collyre corticoïde ; hélas !, cette fois il pourrait s'agir d'un herpès cornéen que le corticoïde ferait flamber.

4 Le patient

Nom du patient

Le nom du patient peut constituer une indication précieuse sur le plan pharmacogénétique. En effet, certaines races et/ou ethnies présentent des susceptibilités pharmacotoxicologiques particulières.

– Les sujets asiatiques sont particulièrement sensibles à l'alcool et, partant, aux spécialités qui en contiennent. En effet, environ 50 % des Asiatiques présentent un déficit d'activité aldéhyde déshydrogénase ; de ce fait, l'acétaldéhyde formé lors du métabolisme de l'éthanol s'accumule (faute d'être oxydé en acétate) et génère un malaise, avec flush au niveau de la face, tachycardie, nausées, chute tensionnelle.

– Certains sujets noirs ou des sujets orientaux ou issus de groupes ethniques péri-méditerranéens présentent un déficit plus ou moins sévère de l'activité G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase), à quoi correspond une diminution, dans leurs globules rouges, du taux de glutathion réduit, ce qui les rend susceptibles aux accidents hémolytiques lors de la prise de certains médicaments (tableau 4.1).

Le nom de famille du patient peut faire entrevoir ces différences pharmacogénétiques et suggérer des pratiques religieuses pouvant interférer avec les traitements médicamenteux. Ainsi, les personnes de confession musulmane, qui pratiquent le Ramadan, s'abstiennent durant celui-ci de toute prise alimentaire et de médicaments à la période diurne. Un problème évident d'observance des prises quotidiennes répétées de médicaments se pose alors ; il peut inciter à substituer au médicament prescrit sa formulation LP (libération prolongée), afin de couvrir toute la période d'abstinence alimentaire.

Prénom et sexe du patient

Le prénom du patient indique, sauf cas particulier, son sexe. Dans certains cas particuliers, l'ambivalence du prénom (Dominique, Claude, etc.) conduira à faire préciser ce point par le porteur de l'ordonnance. Certains médicaments ne peuvent manifestement être prescrits qu'à un sujet de sexe masculin ou féminin (tableau 4.2).

Tableau 4.1. Principes actifs à risque en cas de déficit en G6PD.

Classe pharmacologique	DCI	Nom commercial
Antalgiques	Acide acétylsalicylique (aspirine) Noramidopyrine (métamizole)	Aspégic®, etc. Nolotil (ATU)®,
Anti-infectieux	Sulfafurazol Sulfaméthoxazole Nitrofurantoine Nifuroxazide Dapsone Fluméquine	Pédiazole® Bactrim® Furadantine® Ercéfuryl® Disulone® Apurone®
Antipaludéens	Quinine Chloroquine	Quinine Lafran® Nivaquine®
Sulfamide antidiabétique	Glibenclamide	Daonil®
Anti-inflammatoires intestinaux	Sulfasalazine	Salazopyrine®
Uricosuriques	Probénécide	Bénémide®
Antiarythmiques	Quinidine	Quinimax®
Antiparkinsoniens	Lévodopa	Modopar®

Tableau 4.2. Médicaments « sexués ».

	Indication	DCI/classe	Nom commercial
Homme	Troubles de l'érection	Sildénafil	Viagra® Revatio®
	Hypertrophie prostatique	Finastéride Extrait de *Serenoa* Extrait de *Pygeum* Alfuzosine Térazosine	Chibro-Proscar® Permixon® Tadenan® Urion® Hytrine®
Femme	Gynécologie Contraception	Œstroprogestatifs Progestatifs	
	Cancer du sein	Raloxifène	Evista®

Les médicaments connus pour être tératogènes devront être évités chez la femme en âge de procréer, à moins que soit simultanément prescrite une contraception efficace (voir le paragraphe « Médicament et grossesse »).

Âge du patient

L'âge du patient doit être mentionné sur l'ordonnance ; à défaut, il faudra s'en enquérir. En effet, indépendamment du contexte pathologique, les âges extrêmes de la vie (nouveau-nés, nourrissons et personnes âgées) rendent les sujets particulièrement sensibles à l'action de certains médicaments. Certains paramètres doivent être pris en compte ; le tableau 4.3 les résume.

Tableau 4.3. RDME aux âges extrêmes de la vie.

RDME	Nouveau-nés, nourrissons	Personnes âgées
Résorption	Lente pour la voie orale Augmentée pour la voie cutanée	Ralentie
Distribution	Augmentation de la fraction libre des médicaments Barrière hématoencéphalique plus perméable que chez l'adulte	Augmentation de la fraction libre des médicaments
Métabolisation	Détoxification limitée → Augmentation de la demi-vie	Détoxification affaiblie → Augmentation de la demi-vie
Élimination	Filtration glomérulaire faible → Augmentation de la demi-vie	Filtration rénale affaiblie → Augmentation de la demi-vie
	Risques majorés d'effets secondaires et de toxicité	

Conditions physiologiques ou pathologiques particulières

Médicaments et grossesse

La prescription et la délivrance de médicaments à une femme en âge de procréer doivent être réalisées avec circonspection. Dans le doute d'un état gravide, il est nécessaire de poser la question à la patiente. Il existe au cours de la grossesse trois périodes comportant des risques médicamenteux : le premier trimestre (risque d'effet tératogène), les deux trimestres suivants (risque d'effet fœtotoxique), le stade périnatal (risque d'effet toxique néonatal). Sur cette base, le groupe de travail « Reproduction, grossesse et allaitement » de l'ANSM a défini quatre niveaux de recommandations pour l'usage des médicaments pendant la grossesse :

1. contre-indiqué ;
2. déconseillé ;
3. à éviter par prudence ;
4. utilisation possible.

Les principales classes pharmacothérapeutiques contre-indiquées en cas de grossesse sont présentées dans le tableau 4.4 (liste non exhaustive).

Médicaments et ostéoporose

Chez la femme de plus de 50 ans traitée par des antiostéoporotiques, tels que la calcitonine (Cadens®, Calsyn®, Cibacalcine®, Miacalcic®), le raloxifène (Evista®, Optruma®), le ranélate de strontium (Protelos®) ou le tériparatide (Forsteo®), il est logique d'éviter d'administrer des médicaments inducteurs d'ostéoporose. Les principaux d'entre eux sont présentés dans le tableau 4.5.

Tableau 4.4. Principales contre-indications en cas de grossesse.

Classe pharmacothérapeutique	Médicaments	Risques
Normothymiques	Lithium	Tératogène (cœur)
Normothymiques, antiépileptiques	Carbamazépine	Tératogène (tube neural et facial)
Antiépileptiques	Lamotrigine	Tératogène (lèvres-palais)
	Phénytoïne, valproate, valpromide	Tératogène (lèvres et cœur)
Antibiotiques	Aminoglycosides	Atteintes cochléovestibulaires
	Tétracyclines	Atteintes dentaires
	Quinolones	Atteintes de la croissance osseuse
	Phénicolés	Tératogène
	Rifamycine	Tératogène
	Imidazolés	Tératogène
Antipaludéens	Doxycycline, halofantrine	Risque embryotoxique
AINS, acide acétylsalicylique (aspirine)	Tous pendant le 3e trimestre	Fermeture du canal artériel
Antihypertenseurs	ARA-II et IEC	Tératogène (cœur et rein)
Antidiabétiques	Hypoglycémiants oraux	Tératogène
Antirétroviraux	AZT	Atteinte mitochondriale systémique
Androgènes	Testostérone	Atteinte des organes génitaux
Anti-androgènes	Cyprotérone	Atteinte des organes génitaux
Œstrogènes	Diéthylstilbœstrol	Atteinte des organes génitaux
Progestatifs	Dérivés de progestérone	Atteinte des organes génitaux
Rétinoïdes	Isotrétinoïne	Tératogène
Anticoagulants	Antivitamine K	Tératogène
Anticancéreux	Antimitotiques	Tératogène
Vaccins	Vivants atténués : BCG, rubéole, poliomyélite	Risque embryofœtal

Tableau 4.5. Principaux médicaments inducteurs d'ostéoporose.

Classes pharmacothérapeutiques	Médicaments	
Anti-inflammatoires stéroïdiens	Corticostéroïdes	
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine	Lévothyrox®
Immunosuppresseurs	Ciclosporine Tacrolimus	Sandimmun® Prograf®
Anticancéreux	Méthotrexate Agoniste du LHRH Inhibiteurs de l'aromatase	
Anticoagulants	Héparines	
Diurétiques de l'anse	Furosémide Pirétanide	Lasilix® Eurelix®
Antiépileptiques	Phénytoïne Phénobarbital Primidone Carbamazépine Valproate	Di-Hydan® Gardénal® Mysoline® Tégrétol® Dépakine®
Antidépresseurs	IRS (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine)	
Normothymiques	Lithium	Téralithe®
Antipsychotiques neuroleptiques	Phénothiazines	
Traitement des endométrioses	Agonistes de la GnRH	
Antiacides (aluminium)	Magaldrate	Riopan®

Médicaments et ulcère gastroduodénal

L'ulcère gastroduodénal est traité notamment par des spécialités telles que les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, Mopral® ; ésoméprazole, Inexium® ; pantoprazole, Inipomp® ; aberprazole, Pariet®) ou les antihistaminiques H_2 (cimétidine, ex-Tagamet® ; ranitidine, Azantac®).

Il est susceptible d'être induit ou aggravé par quatre principales classes de médicaments (tableau 4.6).

Médicaments et reflux gastro-œsophagien

Les patients atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO) sont traités par des antiacides (alginates, Gaviscon®), des antihistaminiques H_2 (cimétidine, ex-Tagamet®, etc.), des inhibiteurs de la pompe à protons, ou IPP (oméprazole, Mopral®, etc.), des agonistes sérotoninergiques 5-HT_4.

Ils doivent, autant que faire se peut, éviter les médicaments susceptibles d'amplifier ce trouble ou ses conséquences (tableau 4.7).

Tableau 4.6. Principaux médicaments ulcérogènes.

Classes pharmacothérapeutiques	Médicaments	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) Salicylés	Effet de classe Acide acétylsalicylique	Aspégic®, etc.
Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	Effet de classe	
Anticoagulants (AVK) Antiagrégants plaquettaires	Effet de classe Clopidogrel	 Plavix®
Mucolytiques	Acétylcystéine	Exomuc®, Fluimucil®, etc.
	Ambroxol	Muxol®, Surbronc®
	Bromhexine	Bisolvon®
	Carbocystéine	Bronchokod®, Muciclar®
	Erdostéine	Vectrine®

Tableau 4.7. Principaux médicaments favorisant le RGO.

Classes pharmacothérapeutiques	Médicaments	
Antispasmodiques anticholinergiques	Atropine Scopolamine	Atropine Lavoisier® Scoburen®
Antispasmodiques musculotropes	Papavérine	Papavérine Serb®
Anti-angoreux, médicaments utilisés dans l'insuffisance cardiaque	Dérivés nitrés	
Antalgiques de palier 3	Morphiniques	
Antiasthmatiques	Agonistes β_2-adrénergiques (salbutamol) Antagonistes de l'adénosine (théophylline, caféine)	
Antihypertenseurs	Antagonistes calciques (vérapamil, etc.)	
Anxiolytiques, hypnotiques	Benzodiazépines (diazépam, etc.)	
Antiparkinsoniens	Lévodopa	Modopar®, Sinemet®
Hormones	Progestérone, œstrogènes	

Médicaments et insomnie

Des spécialités telles que les benzodiazépines (nitrazépam, Mogadon® ; estazolam, Nuctalon®) ou d'autres composés affectant le récepteur GABAergique de type A et le canal aux ions Cl^- (zopiclone, Imovane® ; zolpidem, Stilnox®) indiquent l'existence de troubles du sommeil.

Il conviendra, dans ces conditions, de s'assurer que l'ordonnance ne comporte pas de médicaments susceptibles d'induire ou d'aggraver l'insomnie (tableau 4.8).

Tableau 4.8. Principaux médicaments insomniants.

Classes pharmacothérapeutiques	Médicaments	
Corticostéroïdes	Effet de classe	
Hormones thyroïdiennes	Effet de classe	
Anorexigènes amphétaminiques	Sibutramine	ex-Sibutral® (retiré du marché)
Antidépresseurs	Imipraminiques, IRSS	
Antinarcoleptiques	Modafinil	Modiodal®
Psychostimulants	Caféine	Guronsan®
Antiparkinsoniens dopaminergiques	Lévodopa	Modopar®, Sinemet®
Antiasthmatiques	Théophylline	Dilatrane®
Antihypertenseurs	IEC	
Hypolipémiants, statines	Effet de classe	
Nicotine	Nicopatch®, Niquitin®, Nicorette®	

Médicaments et maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson procède d'une destruction des neurones dopaminergiques nigrostriataux avec, pour corollaire, la suppression de la transmission dopaminergique (tonique) dans le striatum, qui se traduit par une hyperactivité cholinergique (la stimulation des récepteurs D_2 inhibe toniquement l'activité des neurones cholinergiques ; aussi l'arrêt de cette stimulation déréprime-t-elle l'activité des neurones cholinergiques). Parmi les traitements de cette pathologie, dont la prescription permet d'identifier cette affection, on trouve : la lévodopa (Modopar®, Sinemet®, in Stalevo®) ; les agonistes directs des récepteurs dopaminergiques D_2, le ropinirole (Requip®), la bromocriptine (Parlodel®), le pergolide (Celance®), le piribédil (Trivastal®), le pramipexol (Sifrol®), la rotigotine (Neupro®) ; parmi les anticholinergiques muscariniques actifs au niveau central, le bipéridène (Akineton®), le trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®), la tropatépine (Lepticur®) ; un antagoniste des récepteurs glutamatergiques, l'amantadine (Mantadix®) ; un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B, la sélégiline (Déprényl®, Otrasel®) ; un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT, enzyme inactivant tant la L-DOPA que la dopamine), l'entacapone (Comtan®) ou, à l'usage hospitalier, la tolcapone (*ex* Tasmar®), etc.

Seront à éviter chez le parkinsonien les médicaments qui réduisent la transmission dopaminergique ainsi que ceux qui accroissent la transmission cholinergique centrale, car ces molécules aggraveraient le syndrome extrapyramidal (tableau 4.9).

Tableau 4.9. Principaux médicaments à éviter chez le parkinsonien.

Classes pharmacothérapeutiques		Médicaments	
Antipsychotiques neuroleptiques		Antagonistes D_2	
« Neuroleptiques cachés » stimulant de la motricité intestinale		Métoclopramide	Primpéran®
Stimulants de la motricité intestinale		Cisapride	ex-Prepulsid® (retiré du marché)
Anti-Alzheimer : anticholinestérasiques		Donépézil Galantamine Rivastigmine	Aricept® Reminyl® Exelon®
Antidépresseurs : ISRS		Fluoxétine Fluvoxamine	Prozac® Floxyfral®
Normothymiques		Lithium	Téralithe®
Anxiolytiques, hypnotiques	Benzodiazépines	Diazépam Lorazépam	Valium® Témesta®
	Agonistes sérotoninergiques	Buspirone	Buspirone Générique®
Antimigraineux : antagonistes sérotoninergiques		Flunarizine	Sibélium®
Antiépileptiques		Phénytoïne Valproate	Di-Hydan® Dépakine®
Antihypertenseurs	IEC	Captopril	Lopril®
	Inhibiteurs calciques	Vérapamil Diltiazem	Isoptine® Tildiem®, Diacor®
Antiarythmiques : groupe III		Amiodarone	Cordarone®
Antalgiques : morphiniques, palier 3		Péthidine	Pethidine®
Antisécrétoires gastriques : antihistaminiques H_2		Cimétidine	Cimétidine Générique®
AINS		Flurbiprofène	Cebutid®
Immunosuppresseurs		Ciclosporine	Sandimmun®
Anticancéreux		Vincristine	Oncovin®

Médicaments et psychoses

Les psychoses sont des pathologies mentales graves : il faut s'appliquer à ne pas aggraver l'activité des neurones dopaminergiques méso-limbique excessive qui s'exerce en regard de récepteurs dopaminergiques D_2, qui seront stimulés à l'excès. Les antipsychotiques neuroleptiques (c'est-à-dire induisant des effets extrapyramidaux) ou non neuroleptiques (c'est-à-dire n'en produisant à peu près pas) sont prescrits pour traiter, notamment, les troubles

schizophréniques. Ce sont des antagonistes des récepteurs D_2 ; ainsi, pour les neuroleptiques : la chlorpromazine (Largactil®), le halopéridol (Haldol®), le flupentixol (Fluanxol®), le tiapride (Tiapridal®), la loxapine (Loxapac®), la lévomépromazine (Nozinan®), la pipotiazine (Piportil®), la cyamémazine (Tercian®), le sulpiride (Dogmatil®), le clopenthixol (Clopixol®), le pimozide (Orap®), etc. ; pour les antipsychotiques non neuroleptiques : la clozapine (Leponex®), l'olanzapine (Zyprexa®), la rispéridone (Risperdal®), l'amisulpride (Solian®), l'aripiprazole (Abilify®), la quétiapine (Xeroquel®).

Les médicaments qui intensifient la transmission dopaminergique sont contre-indiqués dans les psychoses (tableau 4.10).

Tableau 4.10. Médicaments contre-indiqués dans les psychoses.

Classes pharmacothérapeutiques		Médicaments	
Antiparkinsoniens	Agoniste D_2	Lévodopa Bromocriptine Lisuride Apomorphine Ropinirole	Modopar®, Sinemet® Parlodel® Arolac® Apokinon® Requip®
	IMAO-B	Sélégiline	Déprényl®
	ICOMT	Entacapone Tolcapone	Comtan® Tasmar®
Antidépresseurs IMAO-A/B irréversibles Antidépresseurs IMAO-A réversibles		Iproniazide Moclobémide	Marsilid® Moclamine®
Glucocorticoïdes		Effet de classe	

Médicaments et épilepsie

La prescription d'un médicament antiépileptique permet d'identifier cette pathologie. Il s'agira du phénobarbital (Gardénal®), de la primidone, qui en est un précurseur (Mysoline®), de certaines benzodiazépines, le diazépam (Valium®), du clonazépam (Rivotril®), du valproate (Dépakine®), de la gabapentine (Neurontin®), de la phénytoïne (Di-Hydan®), de la carbamazépine (Tégrétol®), du topiramate (Epitomax®), de l'éthosuximide (Zarontin®).

Dans ce contexte pathologique, il faudra éviter les médicaments énumérés dans le tableau 4.11.

En outre, parmi les antiépileptiques, certains peuvent induire des effets paradoxaux : phénytoïne (Di-Hydan®), carbamazépine (Tégrétol®), acide valproïque (Dépakine®).

Médicaments et hypertension

Les patients hypertendus présentent fréquemment des résistances vasculaires périphériques accrues ainsi qu'une augmentation de leur volémie.

Tableau 4.11. Principaux médicaments à éviter chez l'épileptique.

Classes pharmacothérapeutiques	Médicaments	
Antidépresseurs	Imipraminiques ISRS Miansérine	 Miansérine Générique®
Neuroleptiques	Phénothiazine : chlorpromazine	Largactil®
	Thioxantène : flupentixol	Fluanxol®
	Butyrophénone : halopéridol	Haldol®
	Anti-psychotique non neuroleptique	Leponex®
Psychostimulants	Théophylline	
Antalgiques	Morphine Péthidine Tramadol	Skenan®, Moscontin® Pethidine® Topalgic®
Antibiotiques	Bêtalactamines Céphalosporines	
Anti-infectieux : antimalariques	Méfloquine	Lariam®
Antiarythmiques bêtabloquants	Propranolol Sotalol	Propranolol Générique® Sotalex®
Anesthésiques locaux	Lidocaïne	Xylocaïne®
Sevrage tabagique	Bupropion	Zyban®

Le traitement antihypertenseur comporte des médicaments qui identifieront cette affection : ainsi les antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, Catapressan® ; rilménidine, Hyperium® ; alpha-méthyl-DOPA, Aldomet®, etc.), les bêtabloquants (propranolol, Propranolol Générique®, etc.), les alphabloquants (prazosine, Minipress®, Alpress® ; urapidil, Médiatensyl®, Eupressyl®, etc.), les sartans antagonistes de l'angiotensine II (losartan, Cozaar®), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (captopril, Lopril®, etc.), les inhibiteurs calciques (vérapamil, Isoptine® ; nifédipine, Adalate®, etc.) ou les diurétiques (pirétanide, Eurelix® ; furosémide, Lasilix® ; hydrochlorothiazide, Esidrex®, etc.).

Les médicaments qu'il convient d'éviter ou dont l'usage doit être surveillé comprendront les molécules susceptibles d'aggraver cette hypertension ou ses risques associés. Les médicaments correspondants figurent dans le tableau 4.12.

Tableau 4.12. Principaux médicaments hypertenseurs.

Classes pharmacothérapeutiques		Médicaments	
Médicaments augmentant les résistances vasculaires périphériques			
Vasoconstricteurs locaux (décongestionnant nasal, etc.)		Éphédrine Pseudoéphédrine Naphazoline, Oxymétazoline	Rhinamide® Dolirhume®, Rhinadvil®, Actifed® Derinox® Pernazene®, Aturgyl®
Correcteurs d'hypotension orthostatique		Étiléfrine Midodrine Phényléphrine	Effortil® Gutron® Néosynéphrine®
Antidépresseurs		IRSS IRSN IMAO non sélectifs	
Psychoanaleptiques non amphétaminiques (traitement des troubles de la vigilance, TDHA, etc.)		Méthylphénidate Modafinil	Ritaline® Modiodal®
Dérivés amphétaminiques	Sevrage tabagique	Bupropion	Zyban®
Antimigraineux	Triptans	Sumatriptan	Imigrane®, etc.
	Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Ergotamine Dihydroergotamine	Gynergène® Dihydroergotamine®
EPO (érythropoïétine)		Époïétine	NeoRecormon®, Eprex®, Binocrit®
Œstroprogestatifs		Effet de classe	
Anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes)		Effet de classe	
Médicaments augmentant la volémie notamment par insuffisance rénale fonctionnelle			
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS conventionnels et inhibiteurs de COX)		Effet de classe	
Minéralocorticoïdes		Désoxycortone	Syncortyl®
Immunosuppresseurs		Ciclosporine Tacrolimus Évérolimus	Sandimmun® Prograf® Certican®
Cas particulier			
Anticoagulants		Warfarine Acénocoumarol Fluindione	Coumadine® Sintrom® Préviscan®

Médicaments et insuffisance coronarienne

Les patients atteints d'insuffisance coronarienne peuvent être identifiés par la prescription : de bêtabloquants (acébutolol, Sectral®), d'inhibiteurs calciques agissant préférentiellement sur le cœur (diltiazem, Tildiem® ; vérapamil, Isoptine®), de dérivés nitrés (isosorbide dinitrate, Risordan® ; trinitrine, Nitriderm®), d'amiodarone (Cordarone®), de molsidomine (Corvasal®) ou de trimétazidine (Vastarel®).

Les prescriptions chez un patient atteint d'insuffisance coronarienne doivent tenir compte du danger que peuvent comporter de nombreux médicaments dans cette circonstance. Les effets pharmacologiques à éviter sont une vasoconstriction, une augmentation du travail cardiaque, une hypotension orthostatique. Les principaux médicaments à redouter sont réunis dans le tableau 4.13.

Tableau 4.13. Principaux médicaments à éviter chez l'insuffisant coronarien.

Classes pharmacothérapeutiques		Médicaments	
Antiasthmatiques		Salbutamol Terbutaline Théophylline	Ventoline®, etc. Bricanyl® Dilatrane®, etc.
Antihypotenseurs	Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Ergotamine	Gynergène®,
	Cardiotoniques et sympathomimétiques	Épinéphrine Étyléfrine Midodrine	Anapen®, Epipen® Effortil® Gutron®
Vasoconstricteurs locaux (décongestionnant nasal, etc.)		Éphédrine Pseudoéphédrine Oxymétazoline Naphazoline	Rhinamide®, etc. Dolirhume®, Rhinadvil®, etc. Aturgyl® Derinox®
Antidépresseurs : IMAO		Iproniazide Moclobémide	Marsilid® Moclamine®
Médicaments de la dysérection		Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Viagra® Cialis® Levitra®
Médicaments de l'insuffisance cardiaque		Milrinone Digoxine	Corotrope® Digoxine Nativelle®
Antiparkinsoniens	IMAO-B	Sélégiline	Déprényl®,
	Agonistes D_2	Lévodopa Bromocriptine Lisuride Ropinirole Piribédil	Modopar®, Sinemet® Parlodel® Arolac® Requip® Trivastal®



Classes pharmacothérapeutiques		Médicaments	
Antihypertenseurs d'action centrale		Clonidine Rilménidine Moxonidine	Catapressan® Hyperium® Physiotens®
Analogues des prostaglandines		Géméprost Sulprostone	Cervageme® Nalador®
Médicaments du diabète insipide		Desmopressine	Minirin®, Octim®
Vasoconstricteur portal		Terlipressine	Glypressine®
Vasodilatateur artériolaire (éclampsie)		Dihydralazine	Nepressol®
Sevrage alcoolique		Disulfirame	Espéral®
Antiglaucomateux		Apraclonidine Brimonidine	Iopidine® Alphagan®
Antimigraineux	Triptans	Effet de classe	
	Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Effet de classe	
Antihypothyroïdiens		Effet de classe	
Œstroprogestatifs		Effet de classe	
EPO (érythropoïétine)		Époïétine	NeoRecormon®, Eprex®, Binocrit®

Médicaments et insuffisance cardiaque

Les spécialités pouvant suggérer que le patient présente une insuffisance cardiaque comprennent : les antagonistes de l'angiotensine II (les sartans), certains bêtabloquants, des dérivés nitrés, la digoxine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Les médicaments contre-indiqués ou dont l'usage doit être surveillé chez le patient atteint d'insuffisance cardiaque incluent les molécules susceptibles de limiter la capacité du cœur à maintenir un débit cardiaque en adéquation avec les besoins périphériques de l'organisme (tableau 4.14).

Médicaments et mémoire

Les perturbations de la mémoire, dont l'incapacité d'apprendre ou l'incapacité de se souvenir (amnésie), sont des effets indésirables avérés de plusieurs classes de médicaments. L'impact potentiellement négatif sur les capacités mnésiques des patients est un élément à prendre en considération chez le sujet sain et plus encore chez le sujet âgé engagé dans les prémices de la maladie d'Alzheimer.

Tableau 4.14. Principaux médicaments à éviter chez l'insuffisant cardiaque.

Classes pharmacothérapeutiques		Médicaments	
Antiarythmiques du groupe I (bloqueur de canaux sodiques)		Effet de classe	
Antiarythmiques du groupe II (bêtabloquants)		Effet de classe	
Antiarythmiques du groupe IV (inhibiteurs calciques)		Effet de classe	
AINS, salicylés, coxib		Effet de classe	
Antihypothyroïdiens (hormones thyroïdiennes)		Effet de classe	
Médicaments de la dysérection		Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Viagra® Cialis® Levitra®
Antiparkinsoniens	Agoniste D_2	Lévodopa	Modopar®, Sinemet®
	Parasympatholytiques	Bipéridène Trihexyphénidyle Tropatépine	Akineton® Artane®, Parkinane® Lepticur®
Antipsychotiques non neuroleptiques (« atypiques »)		Clozapine Olanzapine Loxapine Rispéridone	Leponex® Zyprexa® Loxapac® Risperdal®
Antihypertenseurs alphabloquants		Prazosine Urapidil	Minipress®, Alpress® Médiatensyl®, Eupressyl®
Médicaments du diabète insipide		Desmopressine	Minirin®, Octim®
Antiglaucomateux		Apraclonidine	Iopidine®

Les principaux médicaments pouvant perturber la mémoire sont présentés dans le tableau 4.15 ; ils influencent négativement la transmission cholinergique, importante pour la fonction mnésique ainsi que, plus globalement, le niveau d'attention du sujet.

Médicaments et anxiété

Les troubles anxieux, tels que définis par la classification internationale des troubles psychiatriques (échelle DSM-V), sont d'incidence élevée, notamment dans la population des pays industrialisés. Ces troubles affectent plus fréquemment les femmes que les hommes. Les manifestations de ces troubles sont susceptibles d'altérer profondément la vie des personnes atteintes : panique, phobie, névrose obsessionnelle compulsive. Ces types de pathologies anxieuses sont suggérés par la présence de spécialités anxiolytiques

Tableau 4.15. Principaux médicaments pouvant altérer la mémoire.

Classes pharmacothérapeutiques		Médicaments	
Anxiolytiques, hypnotiques : benzodiazépines		Effet de classe	
Antiépileptiques	Barbituriques	Phénobarbital Primidone	Gardénal®, Aparoxal® Mysoline®
	Monosaccharide sulfamate	Topiramate	Epitomax®
Neuroleptiques		Effet de classe	
Antidépresseurs	Imipraminiques	Imipramine Clomipramine Amitriptyline	Tofranil® Anafranil® Laroxyl®, etc.
	ISRS	Fluoxétine Fluvoxamine Paroxétine	Prozac® Floxyfral® Deroxat®, etc.
Antiparkinsoniens anticholinergiques		Trihexyphénidyle Bipéridène Tropatépine	Artane®, Parkinane® Akineton® Lepticur®
Atropiniques	Antispasmodiques	Atropine Scopolamine	Atropine Lavoisier® Scoburen®
	Antispasmodiques urinaires	Oxybutynine Toltérodine	Ditropan® Détrusitol®
	Bronchodilatateurs anticholinergiques	Ipatropium Protropium	Atrovent® Spiriva®
Antihistaminiques anticholinergiques d'action centrale		Effet de classe Hydroxyzine	 Atarax®
Antalgiques morphiniques		Fentanyl	Durogesic®
Antimigraineux : triptans		Sumatriptan Zolmitriptan Naratriptan Almotriptan Rizatriptan Élétriptan Frovatriptan	Imigrane® Zomig® Naramig® Almogran® Maxalt® Relpax® Isimig®
Hypolipémiants (statines)		Effet de classe	
Traitement des dysérections (IPDE)		Effet de classe	

sur l'ordonnance : benzodiazépines (bromazépam, Lexomil® ; lorazépam, Témesta®), prégabaline (Lyrica®), agonistes sérotoninergiques (buspirone, Buspirone Mylan ou Sandoz®), certains antihistaminiques H_1 (hydroxyzine, Atarax®), ainsi que des composés tels que le l'étifoxine (Stresam®).

Les médicaments listés dans le tableau 4.16 sont à éviter chez les anxieux.

Tableau 4.16. Principaux médicaments à éviter chez le patient anxieux.

Classes pharmacothérapeutiques	Médicaments	
Antidépresseurs	Imipramine Maprotiline	Tofranil® Ludiomil®
Antiépileptiques	Tiagabine	Gabitril®
Traitements du TDHA (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité)	Méthylphénidate	Concerta®, Ritaline®
Médicaments du sevrage tabagique	Varénicline	Champix®
Médicaments du traitement du surdosage en benzodiazépine (anesthésiologie)	Flumazénil	Flumazénil Générique®,
Produits iodés de contraste pour exploration radiologique	Amidotrizoate Acide ioxaglique Ioméprol Iohexol Ioversol Acide ioxitalamique Iopromide Iodixanol	Gastrografine® Hexabrix® Iomeron® Omnipaque® Optiray® Telebrix® Ultravist® Visipaque®
Antipaludéens	Méfloquine	Lariam®
Médicaments des troubles thyroïdiens	Tiratricol	Teatrois®

Médicaments et constipation

La constipation, occasionnelle ou chronique, affecte 8 à 19 % des individus dans les pays occidentaux. Ce trouble est identifiable dans l'ordonnance par la présence de laxatifs (Forlax®, Movicol®, Duphalac®, Dulcolax®, etc.) ou d'antagonistes des opioïdes (Relistor®). Il est distingué deux principaux types de constipation : la constipation de transit et la constipation terminale. Dans les deux cas, les principales causes incluent le ralentissement du péristaltisme intestinal, une hygiène alimentaire inadéquate, des allergies ou intolérances alimentaires ; des facteurs psychologiques sont également évoqués ainsi que des pathologies intestinales et des causes iatropathogéniques.

En effet, divers médicaments sont susceptibles de provoquer une constipation ; parmi ces molécules, certaines sont contre-indiquées ou nécessitent des précautions d'emploi (tableau 4.17).

Médicaments et diarrhée

La diarrhée consiste en l'émission de selles molles ou liquides, ayant fait un séjour trop bref dans le tube digestif (souvent plus de deux à trois fois

Tableau 4.17. Principaux médicaments pouvant entraîner une constipation.

Classes pharmacothérapeutiques	Médicaments	
Antidiarrhéiques	Lopéramide	Imodium®, Arestal®, etc.
Antalgiques *morphiniques* (palier 3)	Morphine Fentanyl	Skenan®, Actiskenan®, Moscontin® Durogesic®, etc.
Décongestionnant nasal	Pseudoéphédrine	Actifed®
Antidépresseurs	Clomipramine	Anafranil®
Anti-angoreux, antihypertenseurs	Nifédipine	Adalate®, Chronadalate®
Antihypertenseurs	Prazosine Clonidine	Alpress®, Minipress® Catapressan®
Antitussifs, antihistaminiques	Piméthixène Codéine	Calmixéne® Néo-Codion®,
Hypokaliémants	Calcium polystyrène	Resikali®

par jour). Ces épisodes peuvent survenir de façon occasionnelle ou chronique. Dans le premier cas, les étiologies possibles incluent les intolérances alimentaires, la prise de certains médicaments ainsi que le stress ou les infections virales, bactériennes ou parasitaires. Dans le second cas, elles peuvent être secondaires à une pathologie du tractus digestif. Le traitement d'une diarrhée comprend des médicaments ralentissant le transit intestinal (lopéramide, Imodium®, Arestal®) ou un antisécrétoire s'opposant à l'inversion du flux hydroélectrolytique des entérocytes qui caractérise les diarrhées sécrétoires (racécadotril, Tiorfan®) ou des antibactériens intestinaux (nifuroxazide, Ercéfuryl®) ou encore des formulations à base de micro-organismes (Lactéol®, Ultralevure®).

Un grand nombre de médicaments sont susceptibles d'induire ou d'aggraver une diarrhée ; ils sont rassemblés dans le tableau 4.18.

En tout état de cause, il est important de rappeler que la diarrhée est un symptôme et non une pathologie. Le risque le plus immédiat est celui d'une déshydratation du sujet, en particulier aux âges extrêmes de la vie ; une diarrhée persistante ou une alternance de diarrhée et de constipation peut être liée à un cancer colorectal ; une diarrhée peut être consécutive à une antibiothérapie ayant fait le vide autour du *Clostridium difficile* – elle sera redevable d'un traitement par la vancomycine (Vancomycine générique) ou plus récemment d'un traitement par capsules greffant un microbiote fécal (TMF : Transplantation de Microbiote Fécal).

Médicaments et atopie

Les individus présentant un terrain atopique, constitutionnel ou héréditaire, réagissent de façon excessive à divers allergènes, au travers d'une

Tableau 4.18. Principaux médicaments pouvant entraîner une diarrhée.

Classes pharmacothérapeutiques	Médicaments	
Laxatifs	Effet de classe	
Antibiotiques	Effet de classe	
Antidiabétiques oraux	Metformine Exénatide	Glucophage®, Stagid® Byetta®
Antihypertenseurs	Prazosine Losartan Olmésartan Captopril Énalapril Lisinopril Zofénopril Urapidil	Alpress®, Minipress® Cozaar® Alteis® Lopril® Renitec® Zestril® Zofenil®, Eupressyl®, Médiatensyl®
Traitement de l'obésité	Orlistat	Orlistat Générique®, Xenical®
Antiulcéreux (inhibiteurs de la pompe à protons)	Lansoprazole	Lanzor®, Ogast®
Antiacides	Hydroxyde d'aluminium	Xolaam®
Antiépileptiques	Topiramate Zonisamide	Epitomax® Zonegran®
Anticancéreux (colorectal)	Fluoro-uracile Irinotécan	 Campto®
Charbon actif	Effet de classe	
Antidiarrhéiques	Effet de classe paradoxal	

production anormalement élevée d'immunoglobulines du type E (IgE). La symptomatologie peut se manifester au niveau des voies aériennes (asthme, rhinites, etc.), au niveau cutané (urticaire, eczéma, etc.), oculaire (conjonctivites) ou digestif (diarrhée, etc.).

La prescription de médicaments antiallergiques, du type antihistaminique H_1 et/ou de corticostéroïdes, doit rendre vigilant vis-à-vis de la prescription de médicaments susceptibles d'être allergisants ou encore capables d'interférer négativement sur les processus naturels de correction hémodynamique de l'anaphylaxie – on redoutera en particulier les bêtabloquants. Les principaux médicaments qu'il est préférable d'éviter chez le sujet atopique sont présentés dans le (tableau 4.19).

Médicaments et syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud est dû à une vasoconstriction spastique, paroxystique, des artères digitales, en réponse à divers stimulus, dont le froid ou les stress émotionnels. Cette réaction vasculaire siège au niveau des extrémités ;

Tableau 4.19. Principaux médicaments susceptibles d'être allergisants.

Classes pharmacothérapeutiques	Médicaments
Antibiotiques	Pénicillines Céphalosporines Sulfamides Aminosides
Salicylés	Acide acétylsalicylique
Anesthésiques locaux	Procaïne®
Produits iodés de contraste	Effet de classe
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Effet de classe
Barbituriques	Effet de classe
Antithyroïdiens de synthèse	Effet de classe
Antidotes des anticoagulants, des héparines	Protamine

elle se traduit par un blanchissement des extrémités associé à une ischémie avec cyanose. Les traitements susceptibles d'être utilisés pour limiter la symptomatologie de ce syndrome comprennent les α_1-bloquants ainsi que les inhibiteurs calciques.

Les médicaments présentés dans le tableau 4.20 sont à proscrire chez les sujets atteints de ce syndrome.

Tableau 4.20. Médicaments contre-indiqués en cas de syndrome de Raynaud.

Classes pharmacothérapeutiques		Médicaments	
Bêtabloquants non cardiosélectifs		Effet de classe Propranolol Sotalol Timolol	Propranolol Générique® Sotalex® Timacor®
Antimigraineux	Dérivés de l'ergot de seigle	Effet de classe Ergotamine	 Gynergène®
	Triptans	Effet de classe Sumatriptan Rizatriptan	 Imigrane® Maxalt®
Antihypertenseurs : a-mimétiques		Effet de classe Clonidine Rilménidine	 Catapressan® Hyperium®
Décongestionnants nasaux : α-mimétiques		Effet de classe Naphazoline	 Derinox®,
Antiglaucomateux		Effet de classe Brimonidine Lévobunolol	 Alphagan® Bétagan®

Médicaments et glaucome

Le glaucome est une pathologie oculaire caractérisée soit par une production excessive de l'humeur aqueuse par les procès ciliaires, soit par une réduction de la résorption de l'humeur aqueuse à partir de la chambre antérieure de l'œil par le trabéculum et le canal de Schlemm. Cette situation conduit à une augmentation de la pression intraoculaire, qui peut altérer de manière irréversible le nerf optique, jusqu'à provoquer la cécité. Il existe deux formes de glaucome : aiguë (par fermeture de l'angle iridocornéen) et chronique (glaucome à angle ouvert). La forme aiguë constitue une urgence médicale. Le patient présentant sur son ordonnance des médicaments tels que des bêtabloquants (Betoptic® ou Geltim®) ainsi que des mydriatiques α_2-adrénergiques (Alphagan®, Iopidine®) ou des myotiques parasympathomimétiques de type carbachol (Myostat®), des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Azopt®, Trusopt®), des prostaglandines (Lumigan®, Travatan®, Xalatan®) est probablement atteint de glaucome.

Dans ce cas, les médicaments rassemblés dans le tableau 4.21 seront à éviter ou proscrire, afin de ne pas aggraver cette pathologie.

Tableau 4.21. Médicaments contre-indiqués en cas de glaucome.

Classes pharmacothérapeutiques		Médicaments	
Médicaments à composante parasympatholytique	Collyres parasympatholytiques	Effet de classe Tropicamide	Mydriaticum®
	Médicament de la goutte	Tiémonium	Colchimax®
	Neuroleptiques	Effet de classe Chlorpromazine	Largactil®
	Antihistaminiques H_1	Effet de classe Alimémazine	Théralène®
	Antidépresseurs imipraminiques	Effet de classe Clomipramine	Anafranil®

5 Les médicaments prescrits

Posologie

Stricto sensu, la posologie est l'étude des doses thérapeutiques des médicaments. Ce terme fait également référence aux quantités de médicament administrées dans le cadre d'un traitement. Le choix de la posologie est un choix thérapeutique fondé sur trois éléments principaux :

- le médicament : sa forme galénique, son dosage, et d'abord et surtout les recommandations et indications (résumé des caractéristiques du produit [RCP]) de sa monographie (AMM) ;
- la stratégie thérapeutique : dose de médicament par prise, fréquence des prises, durée du traitement et voie d'administration ;
- le patient : âge, sexe, poids et état de santé.

La dose prescrite et le « protocole » d'administration sont ensuite conditionnés par la prise effective du médicament par le patient (observance). Lors de la délivrance, la vigilance du pharmacien doit donc s'exercer sur le médicament, les modalités de sa prise ainsi que l'état général du patient, notamment à travers le contact établi, directement ou indirectement, avec lui. Dans le cadre de l'acte de délivrance du médicament, le pharmacien doit promouvoir l'observance du traitement, garantie de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique initiée par le médecin et complétée par le pharmacien. Il s'applique à informer sur l'organe ou la pathologie auquel ou à laquelle est destiné le médicament : « Ce médicament est pour votre cœur, celui-ci pour votre asthme, celui-là pour vos douleurs… » Cela permet d'insister sur l'importance de l'observance en fréquence des prises et en doses.

Si le pharmacien a des doutes, ce n'est jamais au patient qu'il s'en ouvrira, mais toujours au prescripteur.

Heure de prise des médicaments

Si nombre de médicaments peuvent être pris à un quelconque moment de la journée, il est toutefois justifié de les prendre à des horaires fixes, avec une parfaite régularité, afin d'établir une stabilité des concentrations dans la zone thérapeutique, ce qui est important pour l'efficacité et l'acceptabilité du traitement. Pour certains médicaments cependant, l'heure de la prise revêt une grande importance, afin d'être en cohérence avec la chronobiologie, la pharmacologie et la pharmacocinétique. Le tableau 5.1 rassemble un certain nombre de recommandations.

Pharmacologie à l'officine

Tableau 5.1. Éléments de pharmacocinétique.

Heure de prise	Paramètre	Médicament	Raison
Matin	Chronobiologique	Corticoïdes	Prendre entre 6 h et 8 h du matin, lors du pic physiologique du cortisol endogène
	Pharmacologique	Corticoïdes Vitamine C à dose élevée Psychoanaleptiques : méthylphénidate (Concerta®), modafinil (Modiodal®), caféine (Guronsan®)	Éviter le soir car excitant avec (troubles du sommeil)
	Pharmacocinétique	Diurétiques	Prises vespérales imposant des levers nocturnes pour uriner
		Antidépresseur IRS : fluoxétine (Prozac®)	Pas le soir : risque d'œsophagite
Soir	Pharmacologique	Antihistaminiques H_1, franchissant la barrière hématoencéphalique	Pas le matin, effet hypnogène ; risque de somnolence diurne
	Pharmacologique	Antihypertenseur : alphabloquants	Éviter le matin car risque d'hypotension orthostatique
	Pharmacologie	Laxatifs : cascara (Peristaltine®)	Prendre le soir pour effet le matin (délai d'action supérieur à 8 h)
	Chronobiologie	Hormone de croissance	Le soir pour reproduire le profil physiologique du pic de sécrétion pendant la nuit
	Chronobiologie	Antihistaminique H_2 (antisécrétoires)	Prendre le soir car la sécrétion acide gastrique est maximale la nuit
	Chronobiologie	Hypocholestérolémiants : statines	Le soir car synthèse de cholestérol maximale la nuit
	Pharmacocinétique	Hypnotiques : témazépam (Normison®)	Peu avant le coucher pour les hypnotiques d'effet rapide et bref ou d'action intermédiaire





Heure de prise	Paramètre	Médicament	Raison
Repas	Pharmacologie	Antidiabétiques : répaglinide (Novonorm®)	Risque d'hypoglycémie si prise hors des repas ou après repas trop léger (type petit déjeuner)
	Pharmacocinétique	Antiacides	Pas avant le repas car neutralise l'acidité utile à la digestion (pepsine) ; mais 2 heures après pour neutraliser l'excès d'acide quand, n'étant plus utile, il est alors agressif
	Pharmacologie	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Pendant ou après les repas pour améliorer la tolérance
	Pharmacocinétique	Antibiotiques	Pendant ou après les repas pour améliorer la résorption et la tolérance (pas de cyclines avec des apports de calcium)
	Pharmacologie	Hypolipémiants (fibrates et résines)	Prendre de préférence pendant les repas

Médicaments et diététique

La prise simultanée de certains médicaments et de certains types d'aliments peut être à l'origine d'interactions[1]. L'efficacité thérapeutique ainsi que la toxicité et la tolérance peuvent être modifiées. Il faut donc tenir compte de ces interactions. Des aliments et des médicaments peuvent interagir (tableau 5.2).

1. « Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions », mise au point Afssaps/ANSM du 13 octobre 2008.

Tableau 5.2. Interactions entre médicaments et alimentation.

Aliments	Type d'interaction	Médicaments	Effet	Conduite à tenir
Fromages fermentés et bière	Pharmacologique	Antidépresseurs : IMAO (inhibiteur de la mono-amine oxydase)	Poussée hypertensive induite par l'apport de tyramine (produite par la décarboxylation de la L-tyrosine, lors des fermentations) : la tyramine, n'étant plus détruite par l'activité MAO, lors de la traversée hépatique, est captée par les transporteurs neuronaux de la noradrénaline des boutons synaptiques du système orthosympathique ; elle trouble ce faisant la recapture de la noradrénaline et, plus encore, elle suscite une libération de la noradrénaline stockée dans les vésicules neuronales, ce qui est à l'origine d'une libération de noradrénaline dans la synapse par le transporteur (qui fonctionne alors dans le sens opposé à son sens normal de fonctionnement) ; de là, une stimulation très intense des récepteurs β cardiaques et plus encore des récepteurs α_1 vasculaires : d'où une hypertension intense	Éviter la consommation de fromages fermentés, de bière, de chocolat, de chianti, pendant un traitement par un IMAO



Aliments	Type d'interaction	Médicaments	Effet	Conduite à tenir
Cuissons Au Barbecue	Pharmacocinétique	Médicaments métabolisés par les cytochromes P450-1A2 et 3A4 (très nombreux médicaments)	La cuisson au barbecue conduit à la production d'hydrocarbures polycycliques, de type benzopyrènes, qui sont des inducteurs enzymatiques du métabolisme des médicaments : l'augmentation du catabolisme des médicaments conduit à une perte d'efficacité thérapeutique	
Aliments riches en vitamine K (abats de porc, choux, épinards, brocolis, etc.)	Pharmacologique	Anticoagulants oraux antivitamine K (AVK)	Diminution de l'activité anticoagulante avec risque de thrombose	Ne pas consommer plus d'une portion de ce type de légumes par jour en cas de traitement par anticoagulants (AVK)
Ail	Pharmacocinétique	Métabolisés par le cytochrome P450-3A4 Interactions avec de nombreux médicaments dont les contraceptifs, AVK, etc.	L'ail est un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450-3A4 La diminution du métabolisme des médicaments augmente leur effet	En cas de consommation d'ail, elle devra être modérée lors d'un traitement médicamenteux



Aliments	Type d'interaction	Médicaments	Effet	Conduite à tenir
Sel	Pharmacocinétique, pharmacologique	Lithium	Risque de diminution de la lithiémie par compétition lithium/sodium pour leur réabsorption tubulaire ; avec échec thérapeutique pour des lithiémies < 0,6 mmol/l	Veiller à consommer modérément du sel, en évitant les apports soudains pendant le traitement par le lithium ou les corticoïdes
		Corticoïdes	Risque d'œdèmes, d'hypertension en cas de traitement prolongé par corticoïdes	
Réglisse	Pharmacologique	Antihypertenseurs	L'effet prohypertenseur (de type minéralocorticoïde) de la réglisse s'oppose à l'effet des antihypertenseurs	Arrêter la consommation de réglisse (Zan, cachous, bâton de réglisse, bois de réglisse, Antésite, pastis sans alcool, certaines confiseries, etc.) chez le sujet hypertendu, qu'il soit traité ou non
Jus de Pamplemousse	Modification de la pharmacocinétique des médicaments	Hypocholestérolémiants (statines), immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)	Augmentation de la résorption des médicaments avec effets secondaires graves (atteinte musculaire pour les statines et atteinte rénale pour les immunosuppresseurs)	Ne pas consommer de jus de pamplemousse durant les 2 heures précédant la prise de ces médicaments



▷

Aliments	Type d'interaction	Médicaments	Effet	Conduite à tenir
Jus de fruits (agrumes)	Pharmacologique	Anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide acétylsalicylique (aspirine)	Déclenchent ou majorent les brûlures d'estomac	Éviter la prise simultanée ; prendre les anti-inflammatoires pendant le repas pour les mélanger au bol alimentaire afin de limiter les douleurs stomacales
	Pharmacocinétique	Fer (Tardyferon®)	Augmentent sa résorption par la vitamine C des agrumes (orange, citron)	L'association à la vitamine C peut être utilisée pour faciliter la résorption du fer mais surveiller le risque de surdosage
Alcool	Pharmacologique	Les dépresseurs du système nerveux central (anxiolytiques, hypnotiques, antalgiques, neuroleptiques, antidépresseurs, antiépileptiques, antihistaminiques H_1)	Dépression majorée du système nerveux central avec somnolence, baisse de la vigilance et altération des réflexes	Ne pas consommer d'alcool lors d'un traitement par ces médicaments
Thé	Pharmacocinétique, physicochimique	Fer (Tardyferon®) Neuroleptique antipsychotique : chlorpromazine (Largactil®), halopéridol (Haldol®)	Précipitation du fer et des neurolep-tiques par le thé	Limiter la consommation de thé lors de ces traitements et espacer la prise du thé d'au moins 2 heures par rapport à la prise des médicaments



▷

Aliments	Type d'interaction	Médicaments	Effet	Conduite à tenir
Café, caféine	Pharmacologique	Antibiotique urinaire : ciprofloxacine (Ciflox®)	L'antibiotique réduit l'élimination de la caféine, conduisant à un surdosage qui peut provoquer excitation, palpitations, tremblements, sueur	Éviter de consommer du café, du thé ou des sodas riches en caféine en même temps que les traitements précités
		Théophylline (Dilatrane®, Théostat®, etc.)	La théophylline ayant les mêmes effets que la caféine, la combinaison des deux molécules conduit à une majoration des effets indésirables	
		Hypnotiques, anxiolytiques, lithium	La caféine s'oppose aux effets des hypnotiques et des anxiolytiques	
Lait	Pharmacocinétique, physicochimique	Fer (Tardyferon®)	Formation de complexes avec le fer, limitant sa biodisponibilité	Limiter la consommation de lait pendant la cure de fer et ne pas boire de lait à proximité de la prise du fer
		Antibiotiques (tétracyclines)	Formation d'un complexe calcique avec les cyclines, non résorbable	Ne pas associer une calcithérapie ou une alimentation lactée avec la prise de cyclines

Médicaments à effets opposés

De nombreux médicaments ne doivent pas être prescrits simultanément, en raison de leurs effets opposés. Une vigilance redoublée est de mise afin d'éviter la prise de ces médicaments ensemble, sous peine de perte d'efficacité et de pathologies alors non ou mal traitées. Les principaux exemples de classes thérapeutiques sont présentés dans le tableau 5.3.

Médicaments ayant des particularités notoires

Médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques

Le métabolisme des médicaments consiste en des biotransformations produisant, à partir du principe actif, des métabolites actifs ou inactifs. Si ces transformations biochimiques peuvent s'opérer dans la plupart des tissus, le foie est cependant – et de loin – le principal organe de détoxification.

Tableau 5.3. Classes de médicaments à effets opposés

Agonistes α_1-adrénergiques		**Antagonistes $\alpha_1$adrénergiques**	
Dérivés de l'ergot de seigle	Ergotamine (Gynergène®)	Antihypertenseurs vasculaires	Prazosine (Minipress®, Alpress®), urapidil (Médiatensyl®, Eupressyl®)
Décongestionnants nasaux	Naphazoline (Derinox®), phényléphrine (Hexarhume®), éphédrine (Rhinamide®)		
Psychoanaleptiques α_1 centraux	Méthylphénidate (Concerta®), modafinil (Modiodal®)		
Agonistes α_2-adrénergiques		**Antagonistes α_2-adrénergiques**	
Antihypertenseurs centraux	Clonidine (Catapressan®), rilménidine (Hyperium®)	Antidépresseurs	Miansérine (Miansérine Générique®), mirtazapine (Norset®)
Agonistes β-adrénergiques		**Antagonistes β-adrénergiques**	
Antiasthmatiques	Salbutamol (Ventoline®), terbutaline (Bricanyl®)	Bêtabloquants non cardiosélectifs	Propranolol (Propranolol Générique®), métoprolol (Lopressor®, Seloken®)



▷

Parasympathomimétiques		Parasympatholytiques	
Anti-Alzheimer (inhibiteur de cholinestérase)	Donépézil (Aricept®), rivastigmine (Exelon®), galantamine (Reminyl®)	Spasmolytiques	Scopolamine (Scoburen®), tiémonium (Viscéralgine®)
		Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (Anafranil®), amitriptyline (Laroxyl®)
		Antiparkinsoniens	Bipéridène (Akineton®), trihexyphénidyle (Artane®)
		Antipsychotiques neuroleptiques	Chlorpromazine (Largactil®)
		Antipsychotiques non neuroleptiques	Clozapine (Leponex®), olanzapine (Zyprexa®)
		Antihistaminiques H_1	Prométhazine (Phénergan®)
Ouvreurs de canaux potassiques		**Fermeurs de canaux potassiques**	
Antihypertenseurs	Minoxidil (Lonoten®)	Antidiabétiques hypoglycémiants oraux	Glibenclamide (Daonil®), glipizide (Glibénèse®) (Minidiab®), gliclazide (Diamicron®)
Anti-angoreux	Nicorandil (Ikorel®)	Antiarythmiques de classe III	Amiodarone (Cordarone®)
Vasoconstricteurs		**Vasodilatateurs**	
Dérivés de l'ergot de seigle	Ergotamine (Gynergène®)	Antihypertenseurs vasculaires α_1-bloquants	Prazosine (Mnipress®), urapidil (Médiatensyl®)
Décongestionnants nasaux	Éphédrine (Rhinamide®)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Énalapril (Renitec®), captopril (Lopril®)
Psychoanaleptiques α_1 centraux	Méthylphénidate (Concerta®), modafinil (Modiodal®)	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine	Losartan (Cozaar®), candésartan (Kenzen®)

▷



<table>
<tr><th colspan="2">Agonistes dopaminergiques</th><th colspan="2">Antagonistes dopaminergiques</th></tr>
<tr><td>Antiparkinsoniens</td><td>Lévodopa (Modopar®, Inemet®), bromocriptine (Parlodel®), ropinirole (Requip®), rotigotine (Neupro®)</td><td>Neuroleptiques antipsychotiques</td><td>Chlorpromazine (Largactil®), halopéridol (Haldol®), sulpiride (Dogmatil®), olanzapine (Zyprexa®), flupentixol (Fluanxol®)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Les antiparkinsoniens et les antipsychotiques ont des actions opposées sur la transmission dopaminergique</td></tr>
<tr><th colspan="2">Antihistaminiques H_2</th><th colspan="2">Inhibiteurs de la pompe à protons</th></tr>
<tr><td colspan="2">Cimétidine (Cimétidine Générique®), ranitidine (Azantac®), famotidine (Famotidine Générique®)</td><td colspan="2">Oméprazole (Mopral®), pantoprazole (Inipomp®), ésoméprazole (Inexium®), rabéprazole (Pariet®)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Les antihistaminiques H_2 empêchent la présence d'une acidité suffisante pour permettre aux IPP de se concentrer dans le compartiment acide des cellules bordantes du fundus gastrique et leur remaniement moléculaire activateur</td></tr>
<tr><th colspan="2">Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)</th><th colspan="2">Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</th></tr>
<tr><td colspan="2">Captopril (Lopril®), énalapril (Renitec®), cilazapril (Justor®), fosinopril (Fozinopril Générique®), lisinopril (Zestril®), périndopril (Coversyl®), quinapril (Acuitel®), ramipril (Triatec®), trandolapril (Odrik®)</td><td colspan="2">Losartan (Cozaar®), candésartan (Kenzen®), éprosartan (Teveten®), irbésartan (Aprovel®), olmésartan, telmisartan, valsartan</td></tr>
<tr><td colspan="4">Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion empêchent la production d'angiotensine, donc rendent inutiles les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine</td></tr>
<tr><th colspan="2">Laxatifs</th><th colspan="2">Antalgiques morphiniques</th></tr>
<tr><td colspan="2">Effet de classe</td><td colspan="2">Tramadol (Topalgic®), morphine (Skenan®), fentanyl (Durogesic®), oxycodone (Oxycontin®), buprénorphine (Temgésic®)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Les antalgiques morphiniques sont pro-constipants par inhibition des contractions intestinales propulsives</td></tr>
<tr><th colspan="2">Antiépileptiques</th><th colspan="2">Antidépresseurs tricycliques</th></tr>
<tr><td colspan="2">Effet de classe</td><td colspan="2">Clomipramine (Anafranil®), amitriptyline (Laroxyl®)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Les antidépresseurs tricycliques abaissent le seuil épileptogène</td></tr>
</table>

Deux principaux types de réactions de biotransformation opèrent successivement :

- les réactions de phase I : oxydations, réduction, hydrolyse ;
- les réactions de phase II : conjugaison (à l'acide glucuronique, par exemple).

Dans ces réactions, les cytochromes P450 (CYP), qui sont des enzymes à isoformes multiples, jouent un rôle particulièrement important. Leur expression et leur activité peuvent être influencées par des facteurs environnementaux (alimentation, polluants, etc.) et par des médicaments. Les facteurs de modification de la fonction des cytochromes P450, qui influent donc sur le métabolisme des médicaments, se divisent en deux catégories principales :

- les inducteurs ;
- les inhibiteurs.

Les inducteurs intensifient le métabolisme du principe actif. Ils peuvent être auto-inducteurs, l'effet de l'induction se retournant contre eux-mêmes, ou hétéro-inducteurs, l'induction qu'ils produisent s'exerçant sur un cytochrome métabolisant un autre médicament. Dans les deux cas, la conséquence pharmacocinétique consiste en une diminution de la concentration et de la demi-vie plasmatique du médicament. La conséquence pharmacothérapeutique est une perte d'efficacité – pour les principes actifs à métabolite(s) inactif(s). Cette baisse ou perte d'efficacité incitera à un accroissement de la posologie, dont il faudra tenir compte si on vient à arrêter la prise de l'inducteur, sous peine alors de surdosage.

Les inhibiteurs enzymatiques diminuent le métabolisme du principe actif avec, pour conséquence pharmacocinétique, une augmentation de la concentration et de la demi-vie plasmatique du médicament et, pour conséquence pharmacothérapeutique, un risque de surdosage avec la survenue d'effets indésirables et de manifestations toxiques. Cette situation peut parfois imposer l'arrêt d'un traitement, par ailleurs efficace, ou une révision posologique à la baisse. Là aussi, il faudra en tenir compte lors de l'arrêt de prise de l'inhibiteur, sous peine d'une perte d'efficacité thérapeutique, par sous-dosage.

Il convient de préciser que le processus d'induction est plus lent (quelques jours) que celui de l'inhibition (quelques heures). Cet élément est à prendre en considération en termes d'adaptation posologique du médicament, sujet aux variations de biotransformation, lorsque la prise du composé inducteur/inhibiteur se trouve arrêtée.

Les médicaments dont le métabolisme peut être modifié ainsi que ceux pouvant se comporter comme des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques sont présentés dans les tableaux 5.4 à 5.8, en fonction des isofomes du cytochrome P450 impliqué (CYP).

Tableau 5.4. **Cytochrome P450 : isoforme CYP3A4.**

Médicament substrats			
Psychiatrie		***Endocrinologie***	
Antipsychotiques	Pimozide (Orap®), clozapine (Leponex®), olanzapine (Zyprexa®)	Œstroprogestatifs	Contraceptifs oraux
Neurologie		***Infectiologie***	
Antimigraineux (alcaloïdes de l'ergot de seigle)	Ergotamine (Gynergène®)	Antibiotiques	Macrolides : érythromycine (Ery®), clarithromycine (Zeclar®)
Hypnotiques, anxiolytiques	Diazépam (Valium®), zolpidem (Stilnox®)	Antiviraux	Ritonavir (Norvir®), saquinavir (Invirase®), etc.
Cardiologie		***Antalgie***	
Antiarythmiques	Disopyramide (Rythmodan®), amiodarone (Cordarone®), lidocaïne (Xylocard®)	Morphiniques	Fentanyl (Durogesic®), oxycodone (Oxycontin®)
Antihypertenseurs inhibiteurs calciques	Vérapamil (Isoptine®), diltiazem (Tildiem®), nifédipine (Adalate®)	Paracétamol	Paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®)
		Métabolisme	
		Hypolipémiants (statines)	Atorvastatine (Tahor®), simvastatine (Zocor®)
Inflammation		***Urologie***	
Anti-inflammatoires stéroïdiens	Classe des glucocorticoïdes : prednisolone (Solupred®), etc.	Dysfonction érectile	Sildénafil (Viagra®)





Médicament substrats			
Immunité		***Cancérologie***	
Immuno-suppresseurs	Ciclosporine (Sandimmun®), tacrolimus (Prograf®, Advagraf®)	Anticancéreux	Ifosfamide (Holoxan®), tamoxifène (Nolvadex®)
Inducteurs		**Inhibiteurs**	
Psychiatrie		***Infectiologie***	
Antiépileptiques	Phénobarbital (Gardénal®), carbamazépine (Tégrétol®), phénytoïne (Di-Hydan®), felbamate (Taloxa®), topiramate (Epitomax®), oxcarbazépine (Trileptal®), primidone (Mysoline®)	Antibiotiques macrolides	Effet de classe
		Antifongiques azolés	Effet de classe
		Antirétroviraux (inhibiteurs de protéase)	Effet de classe
Cardiologie		***Psychiatrie***	
Antihypertenseurs pulmonaires	Bosentan (Tracleer®)	Antidépresseurs IRS	Fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®)
Inflammation		***Cardiologie***	
Anti-inflammatoires stéroïdiens	Dexaméthasone (Dectancyl®)	Antiarythmiques	Amiodarone (Cordarone®)
		Antihypertenseurs inhibiteurs calciques	Vérapamil (Isoptine®), diltiazem (Tildiem®)
Infectiologie		***Gastro-entérologie***	
Antibiotiques	Rifampicine (Rifadine®)	Antihistaminiques H_2	Cimétidine Générique (*ex*-Tagamet®)

Tableau 5.5. **Cytochrome P450 : isoforme CYP2D6.**

Médicaments substrats		Inhibiteurs	
Psychiatrie		***Psychiatrie***	
Neuroleptiques antipsychotiques	Halopéridol (Haldol®), clozapine (Leponex®), rispéridone (Risperdal®)	Neuroleptiques antipsychotiques	Chlorpromazine (Largactil®), halopéridol (Haldol®), rispéridone (Risperdal®)
Antidépresseurs tricycliques	Imipramine (Tofranil®), clomipramine (Anafranil®), amitryptyline (Laroxyl®)	Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (Anafranil®)
Antidépresseur IRS	Fluoxétine (Prozac®), paroxétine (Deroxat®)	Antidépresseurs IRS	Fluoxétine (Prozac®), paroxétine (Deroxat®)
Neurologie		***Cardiologie***	
Antiparkinsoniens	Sélégiline (Déprényl®)	Antiarythmiques	Amiodarone (Cordarone®), propafénone (Rythmol®)
Antalgie		***Gastro-entérologie***	
Morphiniques	Oxycodone (Oxycontin®)	Antihistaminiques H_2	Cimétidine Générique (*ex*-Tagamet®)
Cardiologie		***Allergologie***	
Antiarythmiques	Propafénone (Rythmol®), flécaïnide (Flécaïne®)	Antihistaminiques H_1	Prométhazine (Phénergan®)
Bêtabloquants	Propranolol (Propranolol Générique®)	**Inducteurs**	
		–	

Tableau 5.6. **Cytochrome P450 : isoforme CYP1A2.**

Médicaments substrats		Inhibiteurs	
Psychiatrie		***Psychiatrie***	
Neuroleptiques antipsychotiques	Clozapine (Leponex®), olanzapine (Zyprexa®), halopéridol (Haldol®)	Antidépresseurs IRSS	Fluvoxamine (Floxyfral®)
		Cardiologie	
Antidépresseurs tricycliques	Imipramine (Tofranil®), clomipramine (Anafranil®)	Antiarythmiques	Amiodarone (Cordarone®)
		Gastro-entérologie	
		Antihistaminiques H_2	Cimétidine Générique (*ex*-Tagamet®)
Pneumologie		***Infectiologie***	
Antiasthmatiques	Théophylline (Théostat®, Dilatrane®)	Antibiotiques quinolone	Effet de classe (ciprofloxacine Ciflox®, etc.)
Gastro-entérologie		**Inducteurs**	
Antihistaminiques H_2	Cimétidine Générique (*ex*-Tagamet®)	–	

Tableau 5.7. **Cytochrome P450 : isoforme CYP2C9/19.**

Médicaments substrats			
Neurologie		***Inflammation***	
Antiépileptiques	Phénytoïne (Di-Hydan®)	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Classe des AINS
Antihypertenseurs		***Hémostase***	
Sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine)	Losartan (Cozaar®), candésartan (Kenzen®)	Anticoagulants oraux	Warfarine (Coumadine®), acénocoumarol (Sintrom®)



▷

Inducteurs		**Inhibiteurs**	
Psychiatrie		***Psychiatrie***	
Antiépileptiques	Phénobarbital (Gardénal®), carbamazépine (Tégrétol®), phénytoïne (Di-Hydan®), primidone (Mysoline®)	Antidépresseurs IRS	Fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®)
		Psychoanaleptiques	Modafinil (Modiodal®)
Cardiologie		***Neurologie***	
Antihypertenseurs pulmonaires	Bosentan (Tracleer®)	Antiépileptiques	Acide valproïque (Dépakine®), topiramate (Epitomax®), felbamate (Taloxa®)
Inflammation		***Gastro-entérologie***	
Anti-inflammatoires stéroïdiens	Dexaméthasone (Dectancyl®)	Inhibiteurs de la pompe à protons	Oméprazole (Mopral®), ésoméprazole (Inexium®)
Infectiologie		***Métabolisme***	
Antibiotiques	Rifampicine (Rifadine®)	Hypolipémiants (statines)	Fluvastatine (Lescol®)
		Infectiologie	
Antiviraux	Ritonavir (Norvir®)	Antifongiques azolés	Effet de classe

Tableau 5.8. Cytochrome P450 : isoforme CYP2E1.

Médicaments substrats			
Antalgie			
Paracétamol		Paracétamol (Doliprane®)	
Inhibiteurs		**Inducteurs**	
Psychiatrie		**Infectiologie**	
État de dépendance alcoolique	Disulfirame (Espéral®)	Antibiotiques	Isoniazide (Rimifon®)

Médicaments et pharmacotolérance

La tolérance vis-à-vis d'un médicament se manifeste par une diminution de son effet lors de l'administration chronique d'une même dose. Cette perte progressive de sensibilité du sujet à l'action du principe actif est liée à plusieurs paramètres :

- pharmacologiques :
  - désensibilisation des récepteurs :
    - réduction du nombre de récepteurs à la surface de la cellule par internalisation ou inhibition de synthèse ;
    - découplage entre le récepteur et son ou ses effecteurs cellulaires ;
  - tachyphylaxie (épuisement des réserves d'un médiateur).
- pharmacocinétiques :
  - induction d'enzyme(s) d'inactivation du médicament ;
  - augmentation de l'élimination par un émonctoire.

La pharmacotolérance peut être *totale* (affectant tous les effets du principe actif), *partielle* (certains des effets du principe actif) ou *croisée* (tolérance aux effets des médicaments de la même classe pharmacologique). Quel que soit son mécanisme, la pharmacotolérance impose d'augmenter la dose pour maintenir la constance de l'effet thérapeutique, avec cependant le risque accru d'apparition d'effets secondaires et de toxicité.

Les principaux médicaments connus pour induire une pharmacotolérance sont rassemblés dans le tableau 5.9.

Médicament et pharmacodépendance

La définition de la pharmacodépendance selon l'OMS est la suivante : « État psychique et quelquefois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue. Cette interaction se caractérise par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui engagent toujours fortement l'usager à prendre la drogue de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets physiques ou quelquefois d'éviter le malaise de privation [syndrome de sevrage]. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs drogues. »

Dans le cas spécifique du médicament, hors l'addiction à une drogue illicite, la dépendance à un médicament se traduit par une consommation excessive, compulsive, devenue nécessaire au sujet pour éviter le syndrome de sevrage et retrouver un état psychophysique qu'il considère comme normal. Il n'est pas rare d'observer, associée à la pharmacodépendance, une pharmacotolérance qui accentue la dérive du sujet dans son comportement compulsif.

Les médicaments classiquement générateurs d'une pharmacodépendance sont rassemblés dans le tableau 5.10.

Tableau 5.9. **Principaux médicaments induisant une pharmacotolérance.**

Classe pharmacothérapeutique	Médicaments	
Psychiatrie		
Anxiolytiques, hypnotiques : benzodiazépines	Effet de classe Diazépam, etc.	 Valium®, etc.
Psychoanaleptiques sympathomimétiques centraux	Méthylphénidate	Concerta®, Ritaline®
Neurologie		
Antiépileptiques : barbituriques oxygénés	Phénobarbital Primidone	Gardénal® Mysoline®
Antalgie		
Antalgiques de palier 3 : opioïdes	Effet de classe Morphine, etc.	 Actiskenan®, etc.
Cardiologie		
Antiangoreux : dérivés nitrés	Trinitrine Isosorbide	Natispray® Isocard®
Pneumologie		
Antiasthmatiques : agonistes β_2-sélectifs	Effet de classe Salbutamol, etc.	 Ventoline®, etc.
Oto-rhino-laryngologie		
Décongestionnant nasal (vasoconstricteurs locaux a_1-agonistes)	Éphédrine Pseudoéphédrine	Rhinamide®, Actifed®

Tableau 5.10. **Principaux médicaments induisant une pharmacodépendance.**

Classe pharmacothérapeutique	Médicaments	
Psychiatrie		
Sevrage tabagique	Bupropion	Zyban®
Anxiolytiques, hypnotiques : benzodiazépines, benzodiazépine-*like*	Effet de classe Diazépam, etc.	 Valium®, etc.
	Zopiclone Zolpidem	Imovane® Stilnox®
Psychoanaleptiques : sympathomimétiques centraux	Méthylphénidate	Concerta®, Ritaline®
Neurologie		
Antiépileptiques : barbituriques oxygénés	Phénobarbital Primidone	Gardénal® Mysoline®
Antalgie		
Antalgiques de palier 3 : opioïdes	Effet de classe Morphine, etc.	 Actiskenan®, etc.

Médicaments requérant un arrêt progressif

L'interruption d'un traitement intervient dans différentes circonstances :
- fin du traitement ;
- changement de traitement ;
- non-observance ;
- absence ou perte d'efficacité ;
- effets indésirables ;
- toxicité.

Quelle que soit la cause, l'arrêt de la prise de certains principes actifs ne doit pas être brutal. En effet, une réduction graduelle de la posologie en fonction du temps, propre à chaque type de médicament, peut s'avérer nécessaire afin d'éviter des phénomènes tels que :
- un syndrome de sevrage ;
- un effet rebond de la pathologie ;
- une décompensation.

Les principaux médicaments nécessitant des précautions lors de l'arrêt du traitement sont présentés dans le tableau 5.11.

Médicaments photosensibilisants et/ou phototoxiques

Les effets secondaires à type de photosensibilisation ou de phototoxicité sont relativement fréquents (10 à 15 %). Ces manifestations résultent de la réaction entre la molécule sensibilisante présente au niveau du tissu cutané et les photons de la lumière à une longueur d'onde spécifique. Cette longueur d'onde se trouve fréquemment dans les ultraviolets A en raison du filtrage cutané. La réaction photochimique induit une dermatose de type :
- phototoxique : réaction rapide ;
- photoallergique : réaction lente, avec nécessité d'une sensibilisation préalable à la molécule incriminée. La dose de l'agent photosensibilisant nécessaire à l'apparition de la réaction est dans ce cas plus faible en raison du caractère immun de la réaction.

Les manifestations cutanées peuvent être locales ou généralisées en fonction du mode d'administration (topique ou systémique) du médicament (tableau 5.12), ainsi que de l'exposition au soleil ou à la longueur d'onde inductrice.

Tableau 5.11. Médicaments nécessitant un arrêt progressif.

Classe pharmacothérapeutique	Médicaments	
Psychiatrie		
Antidépresseurs	Effet de classe	
Neuroleptiques antipsychotiques	Effet de classe	
Anxiolytiques, hypnotiques, benzodiazépines	Effet de classe	
Psychoanaleptiques	Effet de classe Méthylphénidate, etc.	Concerta®, etc.
Neurologie		
Antiparkinsoniens	Effet de classe	
Antiépileptiques	Effet de classe	
Cardiologie		
Antihypertenseurs centraux	Effet de classe Clonidine, etc.	Catapressan®, etc.
Antihypertenseurs alphabloquants	Effet de classe Prazosine, etc.	Minipress®, etc.
Antihypertenseurs bêtabloquants	Effet de classe Propranolol, etc.	Propranolol Générique®, etc.
Antihypertenseurs antagonistes calciques	Effet de classe Vérapamil, etc.	Isoptine®, etc.
Antalgie		
Antalgiques de palier 3 : opioïdes	Effet de classe Morphine, etc.	Actiskenan®, etc.
Inflammation		
Anti-inflammatoires stéroïdiens : glucocorticoïdes	Effet de classe Dexaméthasone, etc.	Dectancyl®, etc.

Tableau 5.12. Médicaments photosensibilisants et/ou phototoxiques.

Classe pharmacothérapeutique	Médicaments	
Photothérapie		
Traitement du psoriasis : psoralène	Méthoxalène	Méladinine®
Photothérapie anticancéreuse	Porfimère	Photofrin®
Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	Vertéporfine	Visudyne®
Psychiatrie		
Antidépresseurs (tricycliques et IRS)	Effet de classe	
Antipsychotiques neuroleptiques : phénothiazines	Effet de classe	
Antiparkinsoniens	Amantadine	Mantadix®
Neurologie		
Antiépileptiques	Phénobarbital	Gardénal®
Barbituriques	Primidone	Mysoline®
Cardiologie		
Antihypertenseurs bêtabloquants	Effet de classe	
Antihypertenseurs inhibiteurs calciques	Diltiazem	Tildiem®
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	Effet de classe	
Antagonistes de l'angiotensine II (ARA-II)	Effet de classe	
Antiarythmiques du groupe III	Amiodarone	Cordarone®
Métabolisme		
Hypolipémiants : fibrates	Effet de classe	
Antidiabétiques oraux : sulfamides hypoglycémiants	Effet de classe	
Antidiabétiques oraux : glinides	Répaglinide	Novonorm®
Gastro-entérologie		
Antiulcéreux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Effet de classe	
Inflammation		
AINS : inhibiteurs non sélectifs de COX	Effet de classe	
AINS : inhibiteurs sélectifs de COX-2 (coxib)	Effet de classe	
Urologie		
Diurétiques	Effet de classe	
Diurétiques thiazidiques	Effet de classe	
Diurétiques par épargne potassique	Effet de classe	



▷

Classe pharmacothérapeutique	Médicaments	
Infectiologie		
Antibiotiques : fluoroquinolones	Effet de classe	
Antibiotiques : sulfamides	Effet de classe	
Antifongiques	Griséofulvine	Griséfuline®
Antiparasitaires : antipaludéens	Chloroquine Hydroxychloro-quine	Nivaquine® Plaquenil®
Antiviraux : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Ribavirine Efavirenz	Rebetol® Sustiva®
Allergologie		
Anti-H_1 : antiallergiques	Prométhazine Méquitazine	Phénergan® Primalan®
Anti-H_1 : mal des transports	Diphénhydramine	Nautamine®
Anti-H_1 : toux non productive	Oxomémazine	Toplexil®
Hormonologie		
Contraceptifs oraux œstroprogestatifs	Effet de classe	
Dermatologie		
Antiacnéique : dérivés de l'acide rétinoïque (trétinoïne)	Effet de classe	
Cancérologie		
Analogues des bases pyrimidiques	Fluorouracile	Fluoro-Uracile Générique®
Analogues des bases puriques	Mercaptopurine	Purinethol®
Antimétabolites	Méthotrexate	Novatrex®
Taxoïdes	Paclitaxel	Paclitaxel Générique®

Principaux médicaments à l'origine de syndromes caractéristiques

Le tableau 5.13 présente les caractéristiques cliniques, les médicaments responsables et le traitement :

- du syndrome extrapyramidal d'origine iatreuse ;
- du syndrome malin des neuroleptiques ;
- du syndrome sérotoninergique d'origine iatreuse ;
- du syndrome confusionnel d'origine iatreuse.

Tableau 5.13. Syndromes d'origine iatreuse.

	Manifestations cliniques	Médicaments responsables	Traitement
Syndrome extrapyramidal (parkinsonien) d'origine iatreuse	Les médicaments incriminés reproduisent les conséquences de la destruction des neurones dopaminergiques nigrostriataux, caractéristique de la maladie de Parkinson ; ces médicaments, en fait, laissent ces neurones indemnes mais soit ils troublent leur fonctionnement, soit ils interfèrent avec les conséquences de leur activité Ce syndrome se caractérise par des signes moteurs : akinésie, bradykinésie, hypertonie, avec une rigidité plastique cireuse, « en tuyau de plomb », cédant par à-coups (phénomène dit de la « roue dentée ») ainsi que des tremblements de repos Le sujet présente également une raréfaction ou une abolition des mouvements automatiques : perte du balancement des bras lors de la marche, amimie, paresse de la déglutition, faisant baver le patient	• Psychiatrie : antipsychotiques neuroleptiques : effet de classe • Neurologie : – antiémétiques : métoclopramide (Primpéran®) – antimigraineux : métoclopramide, acétylsalicylate de lysine (Migpriv®) • Antihypertenseurs, dihydropyridine antagoniste calcique : manidipine (Iperten®) Anticancéreux, fluoropyrimidine : capécitabine (Xeloda®) • Les médicaments auxquels il faut prêter attention sont les « neuroleptiques cachés » du type métoclopramide dont les indications ne laissent pas présager les effets antidopaminergiques	Arrêt du médicament responsable du syndrome Les symptômes régressent à l'arrêt du traitement ou après réduction de la posologie selon les patients et le principe actif responsable Traitement par antiparkinsonien si la symptomatologie tarde à régresser



	Manifestations cliniques	Médicaments responsables	Traitement
Syndrome malin des neuroleptiques	Manifestations cliniques : hyperthermie (> 40 °C), sueur profuse, déshydratation, tachycardie ; symptômes extrapyramidaux ; rigidité musculaire, crampes ; convulsions ; troubles de la conscience, coma Manifestations biologiques : augmentation de la créatine kinase (atteinte musculaire), augmentation des transaminases, perturbations hydroélectrolytiques, hyperleucocytose, etc.	• Antipsychotiques neuroleptiques, avec une gravité particulière pour les formes à libération prolongée (effet de classe)	Arrêt du médicament responsable du syndrome Prise en charge en service de réanimation Traitement symptomatique : réhydratation, antipyrétique, myorelaxant Traitement spécifique : dantrolène (Dantrium®, inhibiteur calcique), bromocriptine (Parlodel®, agoniste dopaminergique)
Syndrome sérotoninergique d'origine iatreuse	Signes psychiatriques : agitation, confusion, hypomanie Signes végétatifs : hyperthermie, sueurs profuses, frissons, tachycardie et perturbations tensionnelles, diarrhée Signes moteurs : tremblements, myoclonies, hypertonie avec hyper-réflexie, puis rigidité musculaire	• Psychiatrie : antidépresseurs : effet de classe • Neurologie : antimigraineux triptans : effet de classe	Arrêt du médicament responsable du syndrome Traitement symptomatique (benzodiazépines, voire curarisation pour l'hypertonie) Prise en charge en service de réanimation dans les cas graves



	Manifestations cliniques	Médicaments responsables	Traitement
Syndrome confusionnel d'origine iatreuse	Les manifestations cliniques sont essentiellement liées à l'effet anticholinergique muscarinique des médicaments responsables Signes centraux : trouble de la vigilance, troubles du comportement (affect, mémoire, idéation, perception), perturbation du cycle nycthéméral Signes végétatifs : asthénie, tachycardie, sécheresse buccale, trouble de l'accommodation, mydriase, rétention vésicale	• Psychiatrie : – antidépresseurs tricycliques : effet de classe – antipsychotiques non neuroleptiques, du fait d'une composante antimuscarinique : effet de classe – hypnotiques : benzodiazépines : effet de classe • Neurologie : – antiparkinsoniens anticholinergiques : effet de classe – antiépileptiques : barbituriques et carbamazépine (Tégrétol®) • Cardiologie : antiarythmiques : disopyramide (Rythmodan®) • Gastro-entérologie : antisécrétoire : antihistaminique H_2 et IPP : effet de classe • Antalgiques : opiacés (palier 3) : effet de classe • Allergologie : antihistaminiques H_1, franchissant la barrière hématoencéphalique, et anticholinergiques : effet de classe • Antispasmodiques atropiniques : scopolamine (Scoburen®)	Arrêt du médicament responsable du syndrome Dans les cas grave avec anxiété et/ou agitation exagérée recours à des benzodiazépines ou à des antipsychotiques neuroleptiques ainsi qu'à la buspirone (Buspirone Générique®) Cependant, il faut garder à l'esprit que ces médicaments peuvent être eux-mêmes des inducteurs potentiels de syndrome confusionnel, comme on l'a mentionné dans la liste précédente : ils ne doivent donc être administrés qu'en cas de nécessité absolue

6 Définition, paramètres, symboles et notions de modèles pharmacocinétiques

On ne peut devenir que ce qu'on est.
Honoré de Balzac

Définition

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme. Elle explore sa résorption, sa distribution, son métabolisme, ainsi que son élimination. La description de ces différentes phases repose sur des modèles mathématiques et des équations utilisant des paramètres et des symboles spécifiques.

L'objectif consiste à établir des corrélations prédictives entre la dose administrée et les concentrations dans les compartiments de l'organisme. In fine, ces informations servent à optimiser les schémas thérapeutiques, en définissant la voie d'administration et les posologies permettant d'atteindre et de maintenir les concentrations sanguines efficaces du principe actif, en minimisant les effets secondaires possibles.

Paramètres et symboles pharmacocinétiques

Symboles correspondant aux paramètres pharmacocinétiques

- **ADME** : « Absorption »/résorption, Distribution, « Métabolisation »/biotransformation, Élimination.
- **Do** : Dose administrée (mg).
- **F** : Facteur de disponibilité systémique ou de biodisponibilité.
- **ka** : Constante d'absorption/résorption.
- **A** : Quantité de médicament présente dans l'organisme (mg).
- **C** : Concentration sanguine ou plasmatique (mg/l).
- **Cmax** : Concentration sanguine ou plasmatique maximale (mg/l) après l'administration.
- **Tmax** : Temps nécessaire pour atteindre le Cmax (h) après l'administration.

- **Vd** : Volume apparent de distribution (l).
- **AUC** : *area under the curve*, surface sous la courbe (SSC) des concentrations plasmatiques (mg/l × h).
- **ε** : Coefficient d'extraction (epsilon).
- **Cl.** : Clairance totale (l/h).
- **ke** : Constante d'élimination.
- **t½** : Demi-vie apparente d'élimination (h).

Biodisponibilité (F) et aire ou surface sous la courbe (AUC ou SSC) des concentrations plasmatiques

Après l'administration de la dose (Do) d'un médicament, la vitesse de sa résorption (ka) définit la rapidité avec laquelle le principe actif passe du site d'administration dans le torrent circulatoire. La disponibilité systémique (F) correspond à la quantité de principe actif qui atteindra la circulation générale après l'administration. La valeur de la biodisponibilité est déterminée en comparant la voie d'administration choisie pour ce médicament avec la voie intraveineuse – par cette dernière voie, la dose administrée est évidemment égale à la dose présente dans la circulation générale. La quantité de principe actif qui aura été présente dans le sang est exprimée par la surface délimitée par la courbe des concentrations sanguines en fonction du temps ; elle dépend et de la fraction de la dose qui atteint le torrent circulatoire (F × Do) et de la clairance.

Volume de distribution (Vd)

Le principe actif ayant été résorbé, il est distribué dans le corps. Son volume de distribution (Vd) correspond au rapport entre la quantité de médicament dans l'organisme (A) et la concentration sanguine ou plasmatique (C).

Ce volume virtuel permet la conceptualisation des modèles mathématiques. Il ne faut donc pas être surpris de voir des Vd apparents qui excèdent le volume total du corps humain : cela s'observe quand un médicament est intensément concentré dans un compartiment – par exemple du fait d'une exceptionnelle lipophilie/liposolubilité qui permet son stockage dans les panicules adipeux ou d'autres structures de l'organisme riches en lipides, comme le cerveau.

Au contraire, un Vd faible traduit une distribution faible du médicament.

Coefficient d'extraction (ε)

Ce coefficient (ε) traduit la capacité d'un organe épurateur d'extraire une substance à partir du sang qui le perfuse. Le foie est le principal organe épurateur ; un médicament présentant un coefficient d'extraction hépatique élevé sera un médicament qui sera probablement fortement métabolisé par cet organe. Une conséquence importante de ce phénomène correspond à

l'effet de premier passage hépatique (« *first pass effect* »). Un médicament administré par voie orale sera, après résorption digestive, drainé par le système vasculaire mésentérique vers la veine porte qui l'amènera au foie. Dans ces conditions, le principe actif peut voir sa disponibilité systémique significativement réduite en raison d'une forte extraction puis d'une métabolisation hépatique, et ce avant d'avoir atteint la circulation générale pour être distribué.

Demi-vie apparente d'élimination (t½)

La demi-vie (t½) correspond au temps nécessaire pour que la concentration en principe actif dans le sang diminue de 50 %.

Cette valeur, qui est une fonction dérivée de la constante d'élimination (pente de la courbe d'élimination), correspond à la vitesse d'élimination du principe actif par l'organisme, que ce soit par métabolisation hépatique ou par excrétion urinaire.

La demi-vie est utile à connaître pour la conception d'un schéma thérapeutique ainsi que pour évaluer le temps nécessaire à la disparition du médicament de l'organisme du patient.

Une règle triviale, dite des « 7 demi-vies », considère que la plupart des principes actifs sont complètement éliminés de l'organisme après un temps qui équivaut à sept demi-vies après l'absorption. La concentration à ce moment-là est inférieure à 1 % de la concentration initiale la plus haute, ce qui est considéré comme négligeable.

Clairance (Cl.)

La clairance (Cl.) correspond à la fraction du volume de distribution apparent (Vd) épurée de médicament par unité de temps. On distingue la clairance totale et les clairances rénale et hépatique. La clairance totale étant la somme des clairances rénale et hépatique.

Ce paramètre est plus important au plan clinique que la demi-vie ou la constante d'élimination, car elle fait référence à la capacité de l'organisme du sujet d'éliminer le médicament.

Notions de modèles pharmacocinétiques

Administration unique, intraveineuse rapide : modèle ouvert à un compartiment

Lors de l'administration d'un médicament par voie intraveineuse rapide (bolus), la courbe d'évolution de la concentration sanguine démarre à

100 % de la dose puisque celle-ci est directement introduite dans le torrent circulatoire. La disponibilité est ici maximale. Très rapidement, l'équilibre entre sang et tissus s'établit. Dans ces conditions particulièrement simples, le comportement pharmacocinétique du principe actif se réduit à son élimination. On parle de « modèle ouvert à un compartiment ». La première phase est une décroissance rapide de la concentration, suivie d'une deuxième phase de décroissance progressivement plus lente. Il s'agit ici de l'élimination rapide puis progressive du principe actif.

Administration unique, voie orale : modèle ouvert à un compartiment

Lors de l'administration orale d'un médicament, la courbe classique d'évolution de la concentration sanguine se développe en trois phases.

Une première phase, ascendante, correspondant à la résorption du produit.

Puis survient une deuxième phase, où la concentration sanguine maximale est atteinte, et à partir de laquelle l'élimination du médicament (d'abord rapide puis plus progressive) devient prédominante (troisième phase) jusqu'à élimination complète du produit. Donc, plus le temps passe, plus le paramètre « élimination » est prépondérant, pour être finalement le seul à agir. Même pendant la phase de résorption, le phénomène d'élimination est présent (il se déclenche dès qu'une substance étrangère est introduite dans à l'organisme). La courbe est donc, à tout moment, le résultat d'un équilibre entre la résorption et l'élimination.

Administrations multiples

La prise unique d'un médicament est plutôt rare. Dans la majorité des cas, un traitement est fait d'administrations répétées, de doses identiques, dites « d'entretien », sur une période de temps plus ou moins longue. Lors de ces administrations successives, les concentrations sanguines oscillent entre une valeur minimale et une valeur maximale. Lors des premières administrations, la concentration sanguine du médicament croît progressivement au fur et à mesure des prises. Ce phénomène est dénommé « cumulation ». Il ne survient que si les doses ne sont pas administrées de façon trop espacée. Ainsi, une concentration moyenne sera atteinte, qui se stabilisera dans la zone des concentrations thérapeutiques.

Dans certains cas, il est possible d'atteindre plus rapidement cette zone des concentrations thérapeutiques en administrant, en début de traitement, une ou des doses de charge plus élevées que les doses d'entretien.

Modèles multicompartimentaux

Le concept de compartiment en pharmacocinétique est très différent de la notion de compartiment physique telle qu'on peut se l'imaginer d'un point de vue physiologique. En effet, du point de vue physiologique, l'organisme est constitué d'une multitude de compartiments physiques : les organes, les cellules et les organites subcellulaires. Du point de vue de la pharmacocinétique, la notion de compartiment fait référence à des ensembles tissulaires dans lesquels le médicament connaît une cinétique uniforme, donc modélisable à partir des concentrations mesurées.

Si le modèle simple ouvert à un compartiment est très fréquent, il arrive que certains principes actifs présentent une cinétique plus complexe décrite par des modélisations à plusieurs compartiments. L'évolution des concentrations est, dans ces cas, multiphasique, en raison des comportements spécifiques des différents compartiments.

7 ADME : absorption, distribution, métabolisation, élimination

Absorption d'un médicament

L'absorption consiste à introduire le médicament dans la cavité buccale, soit pour qu'il y demeure soit de façon préalable à son ingestion/déglutition. Cela ne préjuge pas que les composants du médicament pourront traverser effectivement la muqueuse du tractus digestif pour atteindre le torrent circulatoire.

Résorption du médicament

La résorption correspond au passage du médicament, à partir de son lieu d'application, au travers des barrières anatomiques (peau, muqueuses, tissus) jusqu'au milieu intérieur (sang, liquide interstitiel). Les paramètres qui conditionnent la résorption sont nombreux :

- forme galénique du médicament ;
- propriétés physicochimiques du principe actif (hydrophilie, lipophilie, poids moléculaire, charge électrique) ;
- dose (concentration) ;
- état physiologique et état pathologique du sujet.

Dans l'administration intraveineuse, la résorption est nulle, puisque le médicament est introduit directement dans le torrent circulatoire, ce qui correspond à une biodisponibilité de 100 % de la dose administrée.

Distribution : liaison aux protéines plasmatiques

Dans le sang, le médicament se trouve en équilibre entre deux états : la forme libre et la forme liée aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre, appelée aussi « fraction libre », est active, car diffusible dans les tissus vers sa ou ses cibles biologiques, par opposition à la forme liée aux protéines, qui est inactive (car non diffusible vers ses cibles) et saturable, donc sensible aux phénomènes de compétition.

Pharmacologie à l'officine

La liaison aux protéines plasmatiques dépend de la concentration en principe actif, de son affinité pour les protéines sanguines, du nombre de sites de fixations protéiques ainsi que de l'affinité de la molécule pour différents tissus. Il est important de noter qu'un niveau élevé de liaison aux protéines plasmatiques n'est pas nécessairement un obstacle à la diffusion vers les tissus. En effet, la dissociation des complexes [principe actif-protéine] s'opère selon le jeu des affinités et équilibres de concentration entre les compartiments physiologiques. Cependant, les niveaux de liaison aux protéines plasmatiques peuvent être générateurs d'interactions médicamenteuses. En effet, la compétition qui survient entre plusieurs médicaments pour occuper un même site de liaison est susceptible d'augmenter la fraction libre (active) des autres molécules, avec le risque associé d'effets secondaires ou toxiques éventuels.

Métabolisation : les biotransformations et effet de premier passage hépatique

Biotransformations

La biotransformation d'un médicament est réalisée par des systèmes enzymatiques présents dans la plupart des organes. Le foie est le principal organe de détoxification des xénobiotiques, notamment par les cytochromes P450 (CYP).

Tous les médicaments ne subissent pas de biotransformations : ceux qui ne sont pas métabolisés demeurent sous forme dite inchangée. Pour les molécules métabolisées, les réactions de biotransformation aboutissent à convertir le principe actif en métabolite(s) moins actif(s) voire inactif(s), moins toxique(s) et plus facilement éliminé(s) – grâce à leur plus grande hydrophilie – que la molécule native. Plus rarement, il advient que certains métabolites acquièrent une activité que n'avait pas la molécule native ou soient plus actifs et/ou plus toxiques que la molécule dont ils dérivent.

Dans le cas où une molécule inactive a un ou des métabolites porteurs de l'effet thérapeutique, il s'agit d'un promédicament (*pro-drug* des Anglo-Saxons, à ne pas traduire par « prodrogue », voir chapitre 1).

Les principales réactions de biotransformations sont classées en deux catégories :

- les réactions de phase I, ou réactions de fonctionnalisation :
  - oxydation ;
  - réduction ;
  - hydrolyse ;
- les réactions de phase II, ou réactions de conjugaison :
  - glucurono-conjugaison (conjugaison à l'acide glucuronique) ;
  - sulfo-conjugaison (conjugaison à l'acide sulfurique) ;

– glutathion-conjugaison (conjugaison au gluthation) ;
– méthylation (conjugaison à un groupement méthyle : $-CH_3$) ;
– acétylation (conjugaison à l'acide acétique).

Ces réactions de biotransformation des médicaments ne sont pas mutuellement exclusives, puisqu'elles peuvent se combiner pour assurer l'inactivation et faciliter l'élimination de la molécule.

Les réactions de biotransformation peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses du type induction ou, à l'opposé, d'inhibitions enzymatiques, susceptibles d'influencer les effets thérapeutiques attendus.

Effet de premier passage hépatique

L'effet de premier passage hépatique (*« first pass effect »*) est la conséquence, après une administration par voie orale, du drainage du principe actif, à partir de son site de résorption, par les vaisseaux mésentériques puis par la veine porte qui l'amène au foie. À ce niveau, le principe actif pourra subir des biotransformations et/ou être excrété par la bile et/ou rester sous sa forme native ; puis ce principe actif ou son ou ses métabolites accéderont par les veines sus-hépatiques à la circulation générale. La concentration sanguine du médicament sous sa forme native sera donc plus faible dans les veines sus-hépatiques que dans la veine porte : le premier passage hépatique constitue un facteur de variation des effets pharmacologiques des médicaments. Certaines voies d'administration évitent cet écueil, comme les voies intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire, sublinguale, transdermique, nasale, inhalée. Ces voies évitent aussi l'altération éventuelle des principes actifs par l'acidité gastrique ou par le métabolisme opéré par la flore symbiotique intestinale.

Élimination

L'élimination des médicaments et de leurs métabolites s'effectue par deux émonctoires principaux : le rein et l'appareil hépatobiliaire.

Élimination rénale

Le rein est l'émonctoire principal de la plupart des médicaments. Les mécanismes impliqués sont la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active, diminuées de la réabsorption tubulaire.

Élimination hépatobiliaire

Le foie est le deuxième plus important émonctoire de l'organisme. Les principes actifs et leurs métabolites sont éliminés, via la bile, dans le tractus digestif puis dans les selles (en l'absence d'un cycle entérohépatique).

Autres

Les autres modes d'excrétion incluent la sueur, la salive (mais elle est déglutie), les sécrétions lacrymales, le lait maternel, les phanères, les poumons. Ils représentent des modalités d'élimination quantitativement très secondaires comparées aux deux émonctoires principaux.

8 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

Les interactions médicamenteuses peuvent être classées en deux catégories principales :
- les interactions médicamenteuses de nature pharmacodynamique ;
- les interactions médicamenteuses de nature pharmacocinétique.

Les interactions pharmacodynamiques sont décrites dans les fiches pharmacothérapeutiques (partie V). Les interactions pharmacocinétiques sont dues à la modification du comportement pharmacocinétique d'un médicament par un autre. Ces interactions peuvent survenir lors des quatre étapes principales du devenir du médicament dans l'organisme.

Absorption, résorption

Phénomène physicochimique

Les phénomènes en jeu sont de trois ordres :
- mécanique : par exemple, pansement tapissant la muqueuse gastrique altérant la résorption d'autres médicaments, charbon actif adsorbant les principes actifs avant leur résorption, huile de paraffine ;
- chélation, baisse de solubilité : par exemple, tétracyclines et sels de calcium, cholestyramine et digitalique ;
- modification de pH : par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique élevant le pH gastrique.

Phénomène physiologique

Le temps de vidange gastrique influence la vitesse de résorption des médicaments – par exemple, le métoclopramide accélère la vidange gastrique, les opiacés la retardent.

La vitesse du transit intestinal modifie le temps de résorption. Sa diminution augmente la durée de présence des médicaments dans les intestins et l'importance de la résorption – par exemple, les antidiarrhéiques morphiniques ralentissent le transit intestinal.

L'induction/inhibition des transporteurs intestinaux peut modifier la résorption – par exemple, un excès d'acides aminés dans l'intestin limite la résorption de la L-DOPA utilisée dans la maladie de Parkinson.

L'induction de la p-glycoprotéine intestinale, responsable du rejet des xénobiotiques, diminue la biodisponibilité des médicaments, alors que son inhibition l'augmente – par exemple, le vérapamil est inhibiteur, le ritonavir est inducteur ; des produits alimentaires se comportent également en inhibiteurs, notamment le jus de pamplemousse.

Distribution et liaison aux protéines plasmatiques

Distribution sanguine

La compétition entre deux médicaments pour la liaison aux protéines plasmatiques induit une augmentation de la fraction libre active du médicament déplacé avec augmentation de son effet thérapeutique mais aussi du risque d'effets secondaires, voire de toxicité – par exemple, forte liaison aux protéines plasmatiques des anticoagulants oraux avec risque hémorragique s'ils sont associés à des médicaments tels que le miconazole.

Distribution tissulaire

La compétition pour les systèmes de transport donnant accès aux tissus peut limiter la concentration en principe actif au niveau de sa cible – par exemple, au niveau de la barrière hématoencéphalique, la méthyldopa, promédicament antihypertenseur, emprunte le même transporteur que la lévodopa utilisée dans la maladie de Parkinson.

L'induction de la p-glycoprotéine tissulaire, responsable du rejet des xénobiotiques par les cellules, diminue la diffusion du médicament dans les tissus alors que l'inhibition l'augmente – par exemple, l'atorvastatine est un inhibiteur, la carbamazépine est un inducteur.

Métabolisation, biotransformation

Intestinale

Des médicaments induisent ou inhibent le métabolisme intestinal. Les enzymes de biotransformation susceptibles d'être influencées sont notamment les cytochromes P450, en particulier le CYP3A4.

Hépatique

Le foie est le site principal de biotransformation des médicaments.

Les cytochromes P450 constituent une famille d'enzymes ubiquistes impliquées dans les biotransformations des médicaments. Parmi les sous-familles impliquées dans le métabolisme des principes actifs, le CYP3A4 est quantitativement le plus important.

Les médicaments induisent ou inhibent des cytochromes P450 et diverses enzymes hépatiques. L'induction est un processus progressif, alors que l'inhibition est un processus rapide. Les conséquences des deux phénomènes, en termes d'activité et de toxicité, dépendent des molécules métabolisées et de l'activité ou de l'inactivité de leurs métabolites :

- médicaments inducteurs du CYP3A4 : carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, griséofulvine, etc. ; aux médicaments, il faut ajouter des produits non médicamenteux tels que le tabac et l'alcool ;
- médicaments inhibiteurs du CYP3A4 : diltiazem, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, etc. ; peuvent également se comporter en inhibiteurs certains aliments, en particulier le jus de pamplemousse.

Élimination rénale

La modification du pH urinaire influe sur les taux d'excrétion des médicaments. L'alcalinisation des urines par des bicarbonates augmente l'élimination des médicaments du type acide faible, alors que celle des bases faibles se trouve réduite ; en effet, seule la forme non ionisée fait l'objet d'une réabsorption rénale – par exemple, les bicarbonates augmentent l'élimination des acides faibles tels que les salicylés ou les barbituriques ; à l'inverse, le citrate de trométanol-sodium-potassium, en alcalinisant les urines, réduit l'élimination de la quinidine (une base faible), avec augmentation du risque d'effets secondaires notamment cardiaques ; le chlorure d'ammonium favorise l'élimination des bases faibles telles que les opiacés.

Il existe une compétition pour des systèmes de transports actifs responsables de la sécrétion tubulaire. Des médicaments, tels que le probénécide, bloquent la sécrétion tubulaire active d'autres médicaments, en particulier des acides faibles, tels que les salicylés ou l'indométacine.

Conclusion

En résumé, les interactions pharmacocinétiques influencent la biodisponibilité (F), la concentration maximale (Cmax), la demi-vie (t½). Ces interactions ne sont pas source de contre-indication formelle mais peuvent nécessiter des adaptations posologiques ou des adaptations du protocole de prise des médicaments par le patient. Cependant, celles affectant les médicaments à marge thérapeutique étroite doivent faire l'objet de précautions spécifiques en raison des risques : soit d'inefficacité par exposition insuffisante par exposition insuffisante, soit de toxicité par exposition excessive au principe actif. Enfin, l'alimentation aux plans qualitatif et quantitatif doit également dans certains cas être prise en considération.

9 Regard pharmacologique sur les récepteurs

Corpora non agunt nisi fixata.
Paul Erhlich (prix Nobel de médecine 1908)

Généralités sur les récepteurs

Comme P. Erhlich en eut précocement l'intuition, les molécules qui sont biologiquement actives doivent, pour ce faire, s'associer à des cibles biologiques. Ainsi naquit le concept de récepteurs. Depuis lors, la diversité et ainsi le nombre de cibles biologiques n'a cessé de croître.

Les récepteurs ont longtemps constitué une interprétation raisonnable des faits expérimentalement constatés, jusqu'à ce que la biologie moléculaire qui se développait s'y intéresse et démontre le caractère irréfragable de ce qui n'était encore qu'un concept.

Les études portant sur le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (présent en abondance dans l'organe électrique du poisson torpille, le gymnote) menées par l'équipe du chercheur français Jean-Pierre Changeux ont été déterminantes dans la matérialisation de ce concept. Ce récepteur nicotinique a été solubilisé, séquencé (établissement de sa composition en acides aminés). Puis ont été analysés les gènes codant les récepteurs que la pharmacologie avait identifiés. Bientôt la génétique a été en avance sur la pharmacologie, mettant en évidence des récepteurs que la pharmacologie ignorait encore, pour lesquels elle ne disposait pas encore de ligands spécifiques et, ainsi, dont la fonction était inconnue. Les récepteurs-canaux (ou récepteurs ionotropiques) et les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) (ou récepteurs métabotropiques) ont d'abord mobilisé l'attention ; mais d'autres cibles ont pris de l'importance : enzymes, canaux ioniques, récepteurs cytosoliques aux hormones, transporteurs. Ces cibles, leurs fonctions principales et les principaux ligands d'intérêt thérapeutique sont énumérés dans ce chapitre.

Beaucoup de médicaments ont pour cible des récepteurs métabotropiques (c'est-à-dire dont la stimulation a pour effet de modifier des voies métaboliques cellulaires), heptahélicoïdaux (c'est-à-dire formés de sept hélices transmembranaires) couplés à des protéines G (récepteurs couplés aux protéines G, RCPG), qui sont les facteurs de transduction du signal qui apparaît

dans la cellule à la suite de l'occupation du récepteur par son ligand naturel ou par des molécules qui en reproduisent les effets. « Protéines G », car leur fonction repose sur les modifications de leur affinité pour deux nucléotides à guanine (G comme guanine) : la guanosine diphosphate (GDP) et la guanosine triphosphate (GTP). Le récepteur étant au repos (non stimulé), la sous-unité α de la protéine G ancrée au récepteur est liée au GDP. Quand le récepteur s'associe à son ligand (par exemple le récepteur D_2 de la dopamine), l'affinité de la sous-unité α pour le GDP chute et le GDP s'en détache ; en revanche, l'affinité pour le GTP de cette sous-unité α devient élevée et, ainsi, le GTP s'y associe. Cela a pour effet de libérer la sous-unité α liée au GTP des deux autres constituants de la protéine G (les sous-unités β et γ). Le complexe sous-unité α-GTP diffuse à la face interne de la membrane vers un effecteur. Pour le récepteur D_2, il s'agit d'une enzyme, l'adénylate cyclase, qui catalyse la transformation de l'ATP (adénosine triphosphate) en un second messager, l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Pour le récepteur D_2, la sous-unité α liée au GTP inhibe l'activité tonique de l'adénylate cyclase. C'est une sous-unité α_i (« i » comme inhibitrice) ; elle a donc pour effet de faire chuter le taux cellulaire d'AMPc. Au contraire, la sous-unité α activée par les récepteurs D_1 de la dopamine est du type α_s (« s » comme stimulatrice), car elle accroît l'activité de l'adénylate cyclase et accroît donc le taux d'AMPc endocellulaire.

On dénombre presque un millier de types de récepteurs couplés aux protéines G. Ils sont les lointains descendants d'un récepteur ancestral aux photons, à l'œuvre dans la rétine, la rhodopsine. Si beaucoup de ces récepteurs sont dédiés à la gustation et à l'olfaction, il en reste plusieurs centaines au service des nombreuses substances de communications intercellulaires, qu'il s'agisse de neuromédiateurs (dopamine, noradrénaline, sérotonine, acétylcholine, GABA, glutamate, etc.), de neuromodulateurs (endocannabinoïdes, peptides opioïdes, neurotensine et maints autres neuropeptides, etc.), de cytokines (interleukines diverses, etc.), d'autacoïdes (histamine, prostaglandines, leucotriènes).

Mode d'action des ligands

Les agents pharmacologiques qui agissent sur ces récepteurs le font :
• soit en reproduisant l'action de leur ligand endogène (par exemple, le ropinirole, Requip®, qui reproduit les effets de la dopamine au niveau de ses récepteurs D_2) ; il s'agit alors d'agonistes (« agonistes entiers », *full agonists* des Anglo-Saxons) ; on y recourt quand le ligand endogène d'un type de récepteur est défaillant, comme la dopamine dans le striatum du parkinsonien ;
• soit en s'opposant, par compétition, à l'occupation des récepteurs par son ligand endogène, mais sans développer du fait de cette occupation un

quelconque effet, relativement à la situation qui correspondait à celle du récepteur libre de tout occupant ; on y recourt lorsque le ligand endogène stimule trop intensément ses récepteurs, développant de ce fait des effets trop intenses (par exemple, un antagoniste neutre des récepteurs dopaminergiques D_2, pour pallier la stimulation excessive des récepteurs D_2 limbiques, en regard de boutons synaptiques de neurones dopaminergiques mésolimbiques, dont la libération excessive de dopamine est à l'origine des expressions productives de la schizophrénie).

En fait, cette présentation binaire de type « agoniste »/« antagoniste » est simplificatrice :

• d'abord parce que certains récepteurs présentent, spontanément, une activité constitutive : cela signifie qu'en l'absence de toute occupation par un ligand agoniste, par le jeu de leurs protéines G, ils influencent toniquement le métabolisme cellulaire, comme s'ils étaient stimulés à un certain degré. L'occupation de tels récepteurs par certains types de ligands (« agonistes inverses ») faisant disparaître cette activité constitutive basale suscite un effet de sens opposé à celui des ligands agonistes ; de là l'expression pour les désigner d'agonistes inverses. On sait désormais que, dans leur grande majorité, les antipsychotiques, qu'ils soient ou non neuroleptiques, sont des agonistes inverses au niveau des récepteurs D_2 ;

• en outre, parce qu'entre les agonistes complets (*full agonists*) et les antagonistes neutres existent tous les états intermédiaires possibles, correspondant aux « agonistes partiels » : ceux-ci stimulent les récepteurs, mais toujours avec une intensité inférieure à celle des agonistes complets (souvent abrégés « agonistes ») :

 – si cette intensité est élevée, ils pourront être utilisés pour pallier une transmission défaillante, sans trop risquer de débordement fonctionnel quand on y recourrait à des doses élevées (ainsi le piribédil, Trivastal®, agoniste partiel des récepteurs D_2, utilisé avec profit dans la maladie de Parkinson) ;

 – si cette intensité de stimulation est moindre (faible), ils pourront être utilisés pour apaiser une transmission excessive, sans l'annihiler cependant. Ainsi, l'aripiprazole (Abilify®), agoniste très partiel des récepteurs dopaminergiques D_2, est utilisé dans la schizophrénie pour réduire une transmission dopaminergique débordante, débridée, dans les structures limbiques du cerveau.

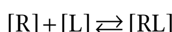
Évidemment, entre l'antagoniste neutre et l'agoniste inverse complet, il existe des agonistes inverses partiels.

Ces caractères – agoniste complet, agoniste partiel, antagoniste neutre, agoniste inverse partiel et agoniste inverse complet – sont quantifiés par ce qu'on appelle l'activité intrinsèque, matérialisée par la lettre grecque α.

Affinité du ligand pour le récepteur

La notion d'affinité est également très importante à considérer pour l'analyse des interactions entre un ligand et un récepteur. Elle est la condition sine qua non pour que la collision d'un ligand, animé d'un mouvement brownien, avec un récepteur, au lieu d'aboutir à un rebond élastique ultrabref par l'établissement temporaire de plusieurs liaisons avec des radicaux chimiques des hélices transmembranaires, déforme la structure du récepteur et retentisse en particulier sur la troisième boucle endomembranaire, là où s'opère la liaison du récepteur à la protéine G, ce qui retentit sur sa fonction (voir plus loin). L'affinité élevée d'une molécule pour un récepteur déterminé est donc le prérequis d'une interaction entre une molécule (ligand, L) et un récepteur (récepteur, R).

Le ligand L se lie le plus habituellement au récepteur R de façon réversible :



$$[R]+[L]\rightleftarrows[RL]$$

À l'équilibre, à chaque instant, il se forme autant de complexes [RL] qu'il s'en dissocie en R + L.

L'affinité de L pour R correspond au rapport de la vitesse d'association au récepteur, à la vitesse de dissociation. Une affinité élevée correspond donc à une vitesse d'association beaucoup plus rapide que la vitesse de dissociation. Une affinité de l'ordre du nanomolaire (nM, 10^{-9} M) est considérée comme élevée ; cela signifie que lorsque le ligand est à cette concentration de x nM à proximité des récepteurs, à tout instant 50 % de ces récepteurs sont occupés par le ligand.

Effet développé par le ligand sur le récepteur

En l'absence de « récepteurs de réserve » (voir plus loin), cette occupation par un ligand agoniste développe un effet cellulaire égal à la moitié de l'effet maximal que peut développer ce ligand sur ce système.

Cet effet maximum que peut développer le ligand dépend du coefficient α (l'activité intrinsèque) ; il est obtenu lorsque tous les récepteurs sont occupés par le ligand (dans un système sans « récepteurs de réserve »).

L'effet constaté pour une certaine concentration du ligand, c'est-à-dire pour une certaine concentration du complexe ligand-récepteur [LR], est donné par l'équation :

Effet = [LR] $\times$ α

- Si $\alpha = 1$, le ligand L est un agoniste (on dit parfois agoniste complet, *full agonist* des Anglo-Saxons).
- Si $\alpha = 0$, le ligand L est un antagoniste neutre.
- Si $0 < \alpha < 1$, le ligand L est un agoniste partiel.
- Si $\alpha < 0{,}5$, il s'agit alors d'un agoniste très partiel, tendant vers l'antagoniste.

- Si $\alpha > 0{,}5$, il s'agit alors d'un agoniste très peu partiel, tendant vers l'agoniste.
- Si $0 > \alpha > -1$, le ligand L est un agoniste inverse.

Application aux ligands des récepteurs D_2 de la dopamine

- **$\alpha = +1$, agoniste (complet) :**
  - **dopamine ;**
  - **bromocriptine (pour inhiber la sécrétion de prolactine, hypophyse) ;**
  - **ropinirole (antiparkinsonien, striatum).**
- **$1 > \alpha > 0$, agoniste partiel (ou agoniste-antagoniste) :**
  - **peu partiel : piribédil (antiparkinsonien, striatum) ;**
  - **très partiel : aripiprazole (antipsychotique non neuroleptique, aires limbiques).**
- **$\alpha = 0$, antagoniste neutre : UH 232.**
- **$\alpha = -1$, agoniste inverse : antipsychotiques (neuroleptiques ou non neuroleptiques).**

Notion de récepteurs de réserve

Il advient, dans certains systèmes, peut-être en relation avec un déséquilibre du nombre des récepteurs (très important) relativement à la machinerie endocellulaire au service de l'effection (telle que des protéines G en nombre relativement réduit), que l'effet maximal soit atteint ou, dit autrement, que la réponse cellulaire maximale soit obtenue, alors que seule une faible fraction des récepteurs est occupée par le ligand. Tous les récepteurs qui ne sont pas alors occupés sont des « récepteurs de réserve », puisqu'ils ne participent pas à l'expression de la réponse maximale. C'est le cas, par exemple, des récepteurs CB_1 associés aux terminaisons des neurones cholinergiques septo-hippocampiques. La stimulation de ces hétérorécepteurs présynaptiques par les endocannabinoïdes réprime la libération d'acétylcholine. Ces récepteurs sont en forte densité dans l'hippocampe ; il suffit de stimuler un pour mille seulement de ces récepteurs pour réduire de 50 % la libération d'acétylcholine et perturber notablement de ce fait la mémoire à court terme. Pour stimuler une si faible proportion de récepteurs, il suffit de faibles concentrations de ligands, de l'ordre de grandeur de celles qui surviennent du fait de la désorption au très long cours du tétrahydrocannabinol (THC) à partir des lipides cérébraux dans lesquels s'est stockée cette drogue au cours des inhalations des fumées de cannabis. Cette longue rémanence rend compte des perturbations au très long cours de la cognition chez le fumeur erratique de cannabis. De toutes les drogues, le THC est le seul principe actif qui se stocke durablement dans les lipides et s'en désorbe au long cours, très lentement, entretenant une stimulation tonique des récepteurs CB_1 dans

les structures où les récepteurs de réserve permettent d'assurer une réponse pour de faibles concentrations du ligand. Les phénomènes de désensibilisation (*down regulation*) ne s'exercent pas dans ces conditions.

En l'absence de récepteurs de réserve, la courbe d'occupation des récepteurs par le ligand est superposable à celle qui relie l'effet à la dose (c'est-à-dire à la concentration du ligand). La désensibilisation (*down regulation*) des récepteurs se traduit par une diminution de l'effet maximal, tandis que leur hypersensibilisation (*up regulation*) se traduit par un accroissement de cet effet maximal ou par l'obtention de cet effet maximal pour de plus faibles concentrations du ligand que celles qui étaient préalablement requises pour l'atteindre.

Sélectivité des ligands pour un récepteur

Les différents types de récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont issus d'un même récepteur ancêtre, la rhodopsine, qui est le récepteur rétinien des photons. Par le jeu de mutations successives, l'ancêtre du gène qui code ce récepteur a donné naissance à près d'un millier de types de RCPG. Les homologies entre eux sont assez importantes pour que le ligand de l'un d'eux soit souvent susceptible de se lier à d'autres récepteurs de cette famille.

Ainsi, l'apomorphine – qui doit son suffixe morphine au fait qu'elle est chimiquement issue de cet alcaloïde, par remaniement moléculaire, mais qui n'affecte pas les récepteurs sur lesquels il agit – est un agoniste direct des récepteurs dopaminergiques des cinq types (D_1, D_2, D_3, D_4, D_5). Des antagonistes réputés un temps très sélectifs des récepteurs dopaminergiques D_2, le sulpiride (Dogmatil®) et l'amisulpride (Solian®), se sont avérés des antagonistes légèrement plus affins pour les récepteurs D_3 que pour les récepteurs D_2. Les antagonistes des récepteurs D_2, qui sont d'ailleurs surtout des agonistes inverses de ces récepteurs, affectent souvent les récepteurs D_3, D_4, et même parfois les D_1 et D_5. Certains d'entre eux affectent même une beaucoup plus large gamme de récepteurs. Ce manque de spécificité paraît culminer avec la clozapine (Leponex®). Cet antipsychotique, actif souvent lorsque d'autres se révèlent inefficaces, se caractérise par la capacité d'affecter à ses concentrations thérapeutiques une très large variété de RCPG (récepteurs H_1 de l'histamine, récepteurs cholinergiques muscariniques, récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_2 de la sérotonine, récepteurs α_1 et α_2 de la noradrénaline, récepteur CB_1 des endocannabinoïdes, récepteurs D_4 et D_2 de la dopamine, etc.). Ces actions simultanées semblent être à l'origine de sa plus grande efficacité thérapeutique, ainsi que de ses très nombreux effets secondaires. L'expression péjorative « *dirty drug* », qui a été utilisée à son égard, s'efface devant l'intérêt de ces activités composites, fortuitement au service de la correction de cette pathologie mentale grave qu'est la schizophrénie. Cela amène à considérer que si l'hyperactivité de la transmission

dopaminergique mésolimbique qui s'exerce sur les récepteurs dopaminergique D_2 constitue l'élément principal de la physiopathologie des psychoses productives (délire, hallucinations), elle ne la résume cependant pas. Il serait surprenant qu'une affection aussi complexe et protéiforme puisse se résumer à cette seule anomalie.

Ainsi, la spécificité complète d'un ligand pour un récepteur est exceptionnelle. Cette aspécificité recrute des effets latéraux, dont certains sont adverses ; mais cela peut aussi, quand ces effets associés sont qualitativement et quantitativement en « bonne » proportion, être spécialement bien adapté à la correction de certains troubles.

En conclusion, la spécificité ne semble pas exister ; cette aspécificité a pour corollaire divers effets latéraux, mais cela est parfois une chance pour le traitement de pathologies complexes dont la physiopathologie fait intervenir simultanément plusieurs substances de communication et/ou plusieurs récepteurs de chacune d'elles.

Modifications de sensibilité des récepteurs

Les récepteurs ne sont pas mis en place une fois pour toutes et pour toute la durée de la vie de la cellule. Ils sont en perpétuel renouvellement. Leur demi-vie varie d'un type de récepteur à un autre, d'une cellule à une autre, peut-être en fonction de l'âge, sûrement en fonction de leur niveau de stimulation. Cette sensibilité dépend du nombre de récepteurs exposés à la membrane, en sachant que tous les récepteurs synthétisés ne sont pas simultanément en position fonctionnelle, certains phénomènes contribuant à leur recrutement, d'autres à leur internalisation, préalable à leur dégradation. Après leur synthèse ribosomale, les récepteurs sont adressés à la membrane de la cellule. Dans les neurones, certains ne sont adressés que dans la région somatodendritique (ainsi les récepteurs 5-HT_{1A} dans les neurones sérotoninergiques), d'autres ne le sont qu'au niveau des boutons synaptiques et d'autres enfin le sont de façon apparemment diffuse sur toute la surface de la membrane plasmique.

Les modifications de sensibilité des récepteurs pourront procéder d'une modification du nombre de ceux exposés à la membrane cellulaire ; ils seront alors en plus grand nombre lors d'une hypersensibilité ou, au contraire, en nombre moindre lors d'une désensibilisation. Les modifications de sensibilité peuvent résulter encore d'une diminution du couplage de ces récepteurs aux protéines G : une moindre disponibilité de ces protéines se traduit par une désensibilisation ; une plus grande disponibilité est liée au contraire à une hypersensibilité.

Là où existait une transmission tonique, telle que la transmission dopaminergique dans le striatum, son interruption durable – soit par destruction des neurones dopaminergiques (c'est-à-dire par dénervation : maladie

de Parkinson), soit par blocage durable de ses récepteurs (c'est-à-dire par désuétude : au moyen d'un antipsychotique neuroleptique ou non neuroleptique) – suscite des phénomènes adaptatifs dans la cellule qui percevait l'effet de cette stimulation. Ils consistent en une dérépression de l'activité du gène codant les récepteurs dopaminergiques D_2 ; ils se retrouvent bientôt en plus grand nombre que normalement. Cette hypersensibilité a pour conséquence une tolérance aux effets inducteurs de troubles parkinsoniens des neuroleptiques ; elle permet au patient d'arrêter l'usage des médicaments « correcteurs » (tropatépine, benztropine, trihexyphénidyle, etc.) qui pouvaient lui être prescrits puis, après une durée variable de ce traitement neuroleptique, peuvent apparaître des dyskinésies persistantes (grimacements, protrusions irrépressibles de la langue, etc.).

Là où existait une transmission phasique, au fonctionnement très erratique, dans un système de régulation mobilisé de façon rare ou exceptionnelle, les récepteurs dopaminergiques sont spontanément dans un état d'hypersensibilité, à défaut d'être continuellement stimulés ; leur stimulation intense et durable est susceptible alors de les désensibiliser. C'est ce qui advient des récepteurs dopaminergiques D_2 du noyau préoptique médian de l'hypothalamus, impliqués dans la thermorégulation : après qu'on les a stimulés intensément et pendant une trentaine de minutes par l'apomorphine, on voit se réduire rapidement et durablement (quelques jours) la sensibilité ultérieure aux effets hypothermisants des agonistes dopaminergiques.

Les récepteurs qui seraient spontanément dans un état hypersensible pourraient surtout être désensibilisés par une stimulation intense et durable, ce qui constituerait une explication de certains phénomènes de tolérance. Ceux qui seraient spontanément dans un état désensibilisés pourraient surtout être hypersensibilisés par l'arrêt durable de leur stimulation.

Autorécepteurs

Les autorécepteurs sont les récepteurs pour un médiateur élaboré par la cellule qui les porte. Ils participent à des phénomènes d'autorégulation du fonctionnement de cette cellule. S'agissant de cellules non neuronales, cela s'inscrit dans un processus dit « autocrine ». Les autorécepteurs neuronaux qui sont présents au niveau somatodendritique peuvent être stimulés par le médiateur libéré par les varicosités dendritiques. Leur stimulation affecte négativement l'activité électrique du neurone ; ce faisant, ils réduisent le *firing rate* neuronal. Les autorécepteurs présents au niveau des boutons synaptiques (autorécepteurs présynaptiques) peuvent être en position intrasynaptique ou extrasynaptique. À leur stimulation est associée une diminution de la synthèse du neuromédiateur qui les stimule ou une diminution de l'entrée de calcium suscitée par la dépolarisation du bouton synaptique,

conduisant à une moindre libération du médiateur par exocytose de ses vésicules de stockage. La population des autorécepteurs pourrait comporter beaucoup de récepteurs de réserve ; c'est ainsi qu'on peut expliquer que les effets qu'ils promeuvent (inhibition de la fonction développée par ces neurones) surviennent dès les très faibles concentrations/doses de leurs ligands agonistes.

Récepteurs présynaptiques

Les récepteurs portés par les boutons synaptiques ne sont pas tous, tant s'en faut, des autorécepteurs. Une large variété de substances de communications (autres que le médiateur principal du neurone), en stimulant leurs récepteurs spécifiques (qui sont des hétérorécepteurs, pour le neurone qui les porte), sont capables pour les unes d'épauler l'effet libérateur du médiateur promu par l'activité électrique du neurone et, pour les autres, au contraire, de réprimer cet effet libérateur. Il apparaît ainsi que l'ordre donné par le signal électrique, c'est-à-dire la dépolarisation du bouton synaptique, voit ses effets libérateurs du médiateur repensés par le jeu des auto- et hétérorécepteurs, certains d'entre eux épaulant l'effet libérateur promu par la dépolarisation, d'autres s'y opposant.

Récepteurs en position somatodendritique

Une sorte de mosaïque de récepteurs tapisse aussi la membrane neuronale dans sa région somatodendritique. Des médiateurs variés, émanant de neurones ayant pris naissance à différents niveaux du névraxe, amènent à cette région des informations de nature contradictoires. Ces médiateurs pourront susciter sur la membrane qui porte leurs récepteurs soit une hyperpolarisation (potentiels postsynaptiques inhibiteurs [PPSI]), soit au contraire une dépolarisation, favorable à la naissance de potentiels d'action (potentiels postsynaptiques excitateurs [PPSE]). Ainsi, à tout instant, le soma neuronal effectue la somme algébrique de ces influences contradictoires, dont la résultante s'exprime par le niveau d'activité électrique du neurone, c'est-à-dire par la fréquence des potentiels d'action qui cheminent le long de l'axone, puis de ses ramifications cylindraxiles, pour diffuser enfin aux boutons synaptiques et aux terminaisons neuronales.

Pluralité des récepteurs pour un même ligand endogène

À peu près sans exception, tous les ligands endogènes expriment leur message en stimulant plusieurs types de récepteurs. Ainsi, on connaît au moins 5 types de récepteurs pour la dopamine (désignés de D_1 à D_5), 14 types

pour la sérotonine ($5HT_{1A/B/C}$, $5\text{-}HT_{2A/B/C}$, $5\text{-}HT_3$, $5\text{-}HT_4$, etc.) ; pour l'acétylcholine, on connaît aussi plusieurs types de récepteurs : des récepteurs-canaux ionotropiques pour les uns (récepteurs nicotiniques) et des RCPG pour d'autres (récepteurs muscariniques M_1 à M_5) ; on décrit trois types de récepteurs α_1-adrénergiques (α_{1a}, α_{1b}, α_{1d}), trois types de récepteurs a_2-adrénergiques (α_{2a}, α_{2b}, α_{2c}), trois types de récepteurs adrénergiques bêta (β_1, β_2, β_3), trois types de récepteurs de la neurotensine (NT_1, NT_2, NT_3), trois types principaux de récepteurs aux opioïdes endogènes, ou endorphines (μ, κ, δ), quatre types de récepteurs pour l'histamine (H_1, H_2, H_3, H_4), quatre types de récepteurs pour l'adénosine (A_1, A_{2a}, A_{2b}, A_3), etc.

Cette pluralité s'enrichit d'autres florilèges. Ainsi, quand le gène qui code un récepteur comporte plusieurs introns, lors de la maturation de l'ARN prémessager, au stade d'excision des introns et de réaboutement des exons, l'un de ces exons peut être omis dans l'ARN messager qui sort du noyau, par le jeu de ce qui est dénommé « épissage alternatif » ; de ce fait, le récepteur sera amputé d'un fragment polypeptidique. C'est ainsi qu'on connaît des récepteurs D_2 de la dopamine de deux longueurs différentes : les uns, les D_2 longs (D_{2L}), sont constitués de 443 acides aminés, tandis que les autres, les D_2 courts/*short* (D_{2S}), ne sont constitués que de 414 acides aminés ; le fragment peptidique de 29 acides aminés qui a été oublié se situe au niveau de la troisième boucle endomembranaire, là où s'opère la liaison du récepteur à la protéine G. La pharmacologie de ces récepteurs (leurs ligands actifs et leurs affinités) ne paraît pas différer notablement ; leur localisation n'est cependant pas la même : les D_{2S} seraient essentiellement des autorécepteurs, tandis que les D_{2L} seraient des récepteurs postsynaptiques.

Un autre florilège, au service de cette complexité, réside dans l'association possible de RCPG voisins, pour former un dimère, soit à partir de deux récepteurs identiques (homodimères), soit à partir de deux récepteurs différents (hétérodimères). Ces associations sont de nature à modifier les caractéristiques de liaison (spécificité, affinité, activité intrinsèque) des ligands à leurs récepteurs.

Conclusion

Soulignons que cette complexité, dont on vient de restituer très sommairement certains aspects, est une chance pour le pharmacologue et, avec lui, pour le thérapeute. Les pharmacologues, en étroite collaboration avec les chimistes thérapeutes, peuvent forger des projectiles – pardon : des ligands ! – capables d'affecter avec une intensité définie (en jouant sur l'activité intrinsèque α) un type défini de récepteur (sélectivité) parmi tous les autres dédiés à cette même substance de communication, à ce médiateur, afin d'agir sur la ou les fonctions qui lui sont dévolues, sans noyer l'effet recherché dans le tumulte, le tapage de tous les effets qui peuvent

être développés par ce même médiateur dans le système nerveux central et à la périphérie.

La pharmacologie, à son origine, pensait qu'à un médiateur correspondait un seul type de récepteur ; stimuler celui-ci ou le bloquer, dans une sorte d'action par tout ou rien, exaltait ou au contraire neutralisait toutes les fonctions développées par ce médiateur. Cela fonctionnait un peu à la façon de ces marionnettes rudimentaires, n'ayant qu'une seule ficelle où, en tirant sur elle, on faisait, sans subtilité, lever les deux bras et les deux jambes. Depuis lors, intégrant les différentes notions et concepts qu'on vient d'esquisser, la marionnette s'est enrichie de nombreuses ficelles, permettant en tirant sur l'une d'elles de ne faire fléchir que l'auriculaire de la main gauche…

10 Principales cibles biologiques de l'action des médicaments

Dans le prolongement des notions rappelées dans les paragraphes précédents, sont présentés ici les principaux récepteurs pour lesquels ont été sélectionnés des ligands ayant un intérêt thérapeutique.

Récepteurs-canaux

Les principaux récepteurs-canaux (ou récepteurs ionotropiques) et les classes pharmacothérapeutiques associées sont présentés dans le tableau 10.1.

Récepteurs cholinergiques nicotiniques

Leurs ligands développant une activité antagoniste, au niveau des ganglions de relais du système nerveux autonome, ne sont plus utilisés. Ils correspondaient aux ganglioplégiques, tels que l'hexaméthonium, la mécamylamine, le trimétaphan. Ils furent utilisés comme antihypertenseurs ; ils annihilaient la fonction du système orthosympathique, abolissant le tonus sympathique s'exerçant sur le cœur et les vaisseaux. Leurs ligands opèrent au niveau de la plaque motrice (correspondant à la jonction entre les terminaisons du motoneurone alpha et les muscles striés squelettiques).

S'ils sont des agonistes directs, ils correspondent aux curarimimétiques, ou curares dépolarisants. Ils agissent par surstimulation et dépolarisation durable et intense ; ce sont les « leptocurares » ainsi le :

- Suxaméthonium : Célocurine®.

S'ils sont des antagonistes, ils correspondent alors aux curares non dépolarisants, les « pachycurares » ; ils furent représentés par la d-tubocurarine et désormais par :

- Atracurarium bésylate : Tracrium®.
- Cisatracurium bésylate : Nimbex®.
- Mivacurarium chlorure : Mivacron®.
- Vécuronium bromure : Norcuron®.

Leurs ligands actifs opérant au niveau des récepteurs cérébraux impliqués dans la dépendance tabagique (récepteurs formés des sous-unités α_4 et β_2) comme agonistes partiels – là ou la nicotine est un agoniste complet – constituent une aide au sevrage tabagique :

- Varénicline : Champix®.

Tableau 10.1. Récepteurs-canaux.

Cible pharmacologique	Classe pharmacothérapeutique	Action pharmacologique
Récepteur cholinergique nicotinique	Ganglioplégiques Curares dépolarisants Curares non dépolarisants	Antagoniste Agoniste Antagoniste
Récepteur glutamatergique NMDA	Anti-Alzheimer	Antagoniste
Récepteur sérotoninergique 5-HT_3	Antiémétisants (sétrons)	Antagoniste
Récepteur GABAergique A	Anxiolytiques, hypnotiques	Affinité du GABA augmentée

Récepteurs glutamatergiques NMDA

Ces récepteurs sont associés au soma et aux dendrites de divers neurones ; leur stimulation les dépolarise. Dans le canal qui donne issue aux cations, se trouvent plusieurs sites de liaison à des substances variées ; lorsqu'elles occupent ces sites, elles obturent le canal ionique ; elles se comportent ainsi comme des antagonistes non compétitifs de ce récepteur, ainsi l'ion magnésium Mg^{2+}.

Un médicament utilisé dans la maladie d'Alzheimer :

- Mémantine : Ebixa®.

Des anesthésiques généraux, aux effets psychotomimétiques :

- Phencyclidine : connue sous l'acronyme PCP initialement développée comme anesthésique, cette molécule a été retirée du marché en raison des effets secondaires de type hallucinations.
- Kétamine : Ketamine Générique®.

Des antiépileptiques utilisés dans le grand mal.

Récepteurs sérotoninergiques 5-HT_3

Ces récepteurs 5-HT_3 sont présents sur les terminaisons du nerf vague (X ou pneumogastrique) – leur stimulation par la sérotonine sollicite les fibres afférentes, à direction cérébrale (centripètes) de ces nerfs – et au niveau de l'obex, de l'area postrema, de la *chemoceptive trigger zone* – zone « gâchette » de stimulus chimiques déclenchant l'émésis, c'est-à-dire des vomissements ; cette zone n'est pas protégée des substances présentes dans le sang par la barrière hématoencéphalique ; ainsi, ces récepteurs peuvent être atteints par des substances présentes dans le torrent circulatoire. En stimulant ces récepteurs, la sérotonine étant émétisante, des antagonistes, les sétrons, développeront des effets antiémétisants appréciés lors des chimiothérapies ou des chimiothérapies anticancéreuses :

- Granisétron : Kytril®.
- Ondansétron : Zophren®.

Récepteurs GABAergiques GABA-A

Ces récepteurs GABA-A sont modulés de façon allostérique par un site de liaison des benzodiazépines – dont le ligand endogène pourrait être l'octadécaneuropeptide (18 acides aminés), fragment du *diazepam binding inhibitor* (DBI, 87 acides aminés, conservés chez les mammifères – : les benzodiazépines et substances apparentées accroissent l'affinité du GABA pour ses récepteurs GABA-A, ce qui suscite l'ouverture des canaux aux ions Cl^- ; les ouvrant, ils laissent entrer les ions chlorure et hyperpolarisent ces neurones qui génèrent moins de potentiels d'action ; de là, des actions anxiolytiques, hypnotiques, tranquillisantes, antiépileptiques, etc.

Benzodiazépines anxiolytiques

- Alprazolam : Xanax®.
- Bromazépam : Lexomil®.
- Clobazam : Urbanyl®.
- Clorazépate : Tranxène®.
- Clotiazépam : Vératran®.
- Diazépam : Valium®.
- Loflazépate d'éthyle : Victan®.
- Lorazépam : Témesta®.
- Nordazépam : Nordaz®.
- Prazépam : Lysanxia®.

Benzodiazépines hypnotiques

- Estazolam : Nuctalon®.
- Loprazolam : Havlane®.
- Lormétazépam : Noctamide®.
- Nitrazépam : Mogadon®.

Barbituriques

- Phénobarbital : Gardénal®, Alepsal®.

Autres

- Zopiclone : Imovane®.
- Zolpidem : Stilnox®.

Un antagoniste neutre des récepteurs aux benzodiazépines, de structure benzodiazépinique, utilisable pour le diagnostic clinique d'un coma par surdose de benzodiazépines, et d'elles seules, est représenté par le :

- Flumazénil : Flumazénil Générique®.

Récepteurs couplés aux protéines G

Les principaux récepteurs couplés aux protéines G (RCPG, ou récepteurs métabotropiques) et les classes pharmacothérapeutiques associées sont présentés dans le tableau 10.2.

Tableau 10.2. Récepteurs aux protéines G.

Cible pharmacologique	Action pharmacologique	Classe pharmacothérapeutique
Adrénergiques, noradrénergiques α_1	Agoniste direct, indirect Agoniste Antagoniste Antagoniste Antagoniste	Vasoconstricteurs nasaux Antimigraineux Antihypertenseurs Relaxant sphincter urétral Vasodilatateur artériolaire
Adrénergiques, noradrénergiques α_2	Agoniste Agoniste Antagoniste	Anti-HTA centraux Antiglaucomateux Antidépresseurs
Adrénergiques, noradrénergiques β_1	Agoniste	Anti-insuffisance cardiaque
Adrénergiques, noradrénergiques $\beta_{1/2}$	Antagoniste	Antiarythmiques, anti-HTA
Adrénergiques, noradrénergiques β_2	Agoniste	Asthme, BPCO
Adrénergiques, noradrénergiques β_3	Agoniste (en développement)	Anxiolytiques, antidépresseurs
Dopaminergiques D_2	Agoniste	Antiparkinsoniens
Dopaminergiques D_2	Antagoniste	Antipsychotiques
Sérotoninergiques 5-HT_{1A}	Agoniste Antagoniste	Anxiolytiques Antidépresseurs adjuvants
Sérotoninergiques 5-$HT_{1D/B}$	Agoniste	Antimigraineux
Sérotoninergiques 5-HT_2	Antagoniste	Antipsychotiques
Sérotoninergiques 5-HT_{2B}	Antagoniste	Agomélatine
Sérotoninergiques 5-HT_4	Agoniste	Anti-RGO
Sérotoninergiques de spécificité non définie	Antagoniste Antagoniste	Antimigraineux Orexigènes
Cholinergiques muscariniques	Agoniste Agoniste Antagoniste Antagoniste Antagoniste Antagoniste Antagoniste	Myotiques Antiglaucomateux Mydriatiques Antispasmodiques digestifs Antiparkinsoniens Antiasthmatiques Incontinence
Histaminiques H_1	Antagoniste	Antiallergiques
Histaminiques H_2	Antagoniste	Antiulcéreux et RGO
Histaminiques H_3	Antagoniste	Agents éveillants
Angiotensinergiques de type 1	Antagoniste	Antihypertenseurs
Adénosinergiques A1, $A2_A$	Antagoniste	Stimulants, antiasthmatiques





Cible pharmacologique	Action pharmacologique	Classe pharmacothérapeutique
NK1 (récepteur de la substance P)	Antagoniste	Antiémétiques
Récepteurs des leucotriènes	Antagoniste	Asthme d'effort
Endorphinergiques	Agoniste Antagoniste	Antalgiques Surdosage de morphinique

Récepteurs adrénergiques, noradrénergiques

Récepteurs α_1-adrénergiques

Agonistes indirects

Vasoconstricteurs nasaux

- Éphédrine : Rhinamide®.
- Pseudoéphédrine : Actifed®, Dolirhume®, Rhinadvil®.

Agonistes directs

Vasoconstricteurs nasaux

- Naphazoline : Derinox®.
- Oxymétazoline : Aturgyl®, Pernazène®.
- Tuaminoheptane : Rhinofluimucil®.

Agonistes partiels

Antimigraineux

- Dihydroergotamine : Diergospray®.

Antagonistes

Antihypertenseurs

- Prazosine : Minipress®, Alpress®.
- Urapidil : Eupressyl®, Médiatensyl®.

Relâchant le sphincter urétral[1]

- Térazosine : Hytrine®.
- Tamsulosine : Josir®, Mecir LP®, Omexel®, Omix®.
- Alfuzosine : Urion®, Xatral®.
- Doxazosine : Zoxan®.

Vasodilatateur artériolaire

- Mosixylite : Carlytène®.

1. Utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Récepteurs α_2-adrénergiques

Agonistes

Antihypertenseurs d'action centrale

- Méthyl-DOPA : Aldomet® (après transformation en α-méthyl-noradrénaline).
- Clonidine : Catapressan®.
- Rilménidine : Hyperium®.

Antiglaucomateux

- Brimonidine : Alphagan®.

Antagonistes

Antidépresseurs

- Miansérine : Miansérine Générique®.
- Mirtazapine : Mirtazapine Générique®.

Récepteurs β_1- et β_2-adrénergiques

Agonistes β_1-adrénergiques

Utilisé dans l'insuffisance cardiaque aiguë.

- Dobutamine : Dobutamine Générique®.

Antagonistes β_1- et β_2-adrénergiques

Utilisés comme : antiarythmiques (AA), antihypertenseurs (AH), dans l'insuffisance cardiaque (IC), dans le glaucome (Gl.). Cardiosélectivité ($\beta_1 > \beta_2$).

- Acébutolol : Sectral® (AH).
- Aténolol : Bétatop®, Ténormine® (AH).
- Métoprolol : Lopressor®, Seloken® (IC), (AH).
- Nadolol : Corgard® (AA), (AH).
- Pindolol : Visken® (AH).
- Propranolol : Propranolol Générique® (AH).
- Sotalol : Sotalex®.
- Bétaxolol : Kerlone®, Betoptic® (Gl.), (AH).
- Bisoprolol : Détensiel® (IC), (AH).
- Cartéolol : Cartéol Générique®, (AH).
- Céliprolol : Célectol®, (AH).
- Labétalol : Trandate® (+ antagoniste a_1), (AH).
- Nébivolol : Nébilox®, Témerit®, (AH).
- Tertatolol : Artex®, (AH).
- Timolol : Timacor®, (AH), (collyres [Gl.] : Ophtim®, Timabak®).
- Carvédilol : Krédex® (IC).
- Lévobunolol : Bétagan® (Gl.).
- Cartéolol : Cartéol® (Gl.).

Agonistes β_2-adrénergiques
Bronchodilatateurs (asthme, BPCO)
- Fénotérol : Bronchodual®.
- Salbutamol : Airomir®, Ventoline®.
- Buventol : Ventilastin®.
- Terbutaline : Bricanyl®.
- Formotérol : Asmélor®, Foradil®, Formoair®, Symbicort®.
- Salmétérol : Serevent®, Seretide®.
- Bambutérol : Oxéol®.
  Utilisés dans les menaces d'avortement.

Agonistes β_3-adrénergiques
Anxiolytique, antidépresseur
- Amibégron : produit Sanofi (développement arrêté).

Récepteurs dopaminergiques D_2

Agonistes D_2

Antiparkinsoniens, correction d'une hyperprolactinémie (HP), syndrome des jambes sans repos (JSR)
- Bromocriptine : Parlodel® (HP).
- Lisuride : Arolac® (HP).
- Piribédil : Trivastal®.
- Pramipexol : Sifrol® (JSR).
- Ropinirole : Requip®, Adartrel® (JSR).
- Cabergoline : Dostinex®.
- Quinagolide : Norprolac® (HP).

Antagonistes D_2

Antiémétiques, antipsychotiques neuroleptiques ou non neuroleptiques (NN)
- Amisulpride : Solian® (NN).
- Sulpiride : Dogmatil®.
- Dropéridol : Droleptan®.
- Pipampérone : Dipipéron®.
- Halopéridol : Haldol®.
- Clozapine : Leponex® (NN).
- Penfluridol : Semap®.
- Loxapine : Loxapac®.
- Olanzapine : Zyprexa® (NN).
- Chlorpromazine : Largactil®.
- Fluphénazine : Modécate®.
- Propériciazine : Neuleptil®.
- Lévomépromazine : Nozinan®.

- Pipotiazine : Piportil®.
- Cyamémazine : Tercian®.
- Zuclopenthixol : Clopixol®.
- Flupentixol : Fluanxol®.
- Pimozide : Orap®.
- Rispéridone : Risperdal® (NN).

Agoniste partiel

Antipsychotique

- Aripiprazole : Abilify® (NN).

Récepteurs sérotoninergiques

Les récepteurs 5-HT_1 sont couplés négativement à des adénylate cyclases (par une protéine Gi) ; il s'agit des récepteurs 5-HT_{1A} à 5-HT_{1F}. C'est également le cas des récepteurs 5-HT_{5A}. Les récepteurs 5-HT_4, 5-HT_6, 5-HT_7 sont couplés positivement à des adénylate cyclases (par une protéine Gs). Les récepteurs 5-$HT_{2A/B/C}$ sont couplés à une stimulation de la phospholipase (par une protéine Gq).

Agonistes partiels des récepteurs 5-HT_{1A}

Anxiolytiques

- Buspirone : Buspirone Générique®.

Antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A}

Adjuvants de l'action des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine

- Pindolol : Visken®.

Agonistes des récepteurs 5-$HT_{1D/B}$

Ils sont vasoconstricteurs des vaisseaux cérébraux et coronaires.

Antimigraineux

- Almotriptan : Almogran®.
- Élétriptan : Relpax®.
- Frovatriptan : Isimig®, Tigreat®.
- Naratriptan : Naramig®.
- Rizatriptan : Maxalt®.
- Sumatriptan : Imigrane®, Imiject®.
- Zolmitriptan : Zomig®, Zomigoro®.

Antagonistes des récepteurs 5-HT_2

Antipsychotiques, antihallucinatoires

- Clozapine : Leponex®.
- Loxapine : Loxapac®.

- Olanzapine : Zyprexa®.
- Risperidone : Risperdal®.
- Ziprazidone : Zeldox® (États-Unis).
- Aripiprazole : Abilify®.

Antagonistes des récepteurs 5-HT$_{2B}$
Antidépresseur
- Agomélatine : Valdoxan®.

Agonistes 5-HT$_4$
Ils sont activateurs du péristaltisme intestinal par accroissement de la libération d'acétylcholine.

Gastrokinétiques, anti-RGO
- Métoclopramide : Primpéran®, Prokinyl LP®, Migpriv®.

Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques de spécificité non précisée

Antimigraineux
- Pizotifène : Sanmigran®.
- Oxétorone : Nocertone®.

Orexigène (+ antihistaminique/antiallergique)
- Cyproheptadine : Périactine®.

Récepteurs cholinergiques muscariniques

Cinq types de récepteurs ont été clonés. La spécificité des ligands disponibles n'est pas étroite.

Agonistes des récepteurs muscariniques

Myotiques, antiglaucomateux, sialagogues (S)
- Pilocarpine : Isopto-Pilocarpine®, Salagen® (S).
- Carbachol : Miostat®.

Antagonistes des récepteurs muscariniques (parasympatholytiques)

Collyre mydriatique
- Atropine : collyres des laboratoires Alcon, Aguettant.

Antispasmodique digestif
- Scopolamine : Scoburen®, Scopoderm®.

Naupathies, tarissement des sécrétions respiratoires (râles préagoniques)
- Scopolamine Cooper®.

Antiparkinsoniens
- Tropatépine : Lepticur®.
- Bipéridène : Akineton®.
- Trihexyphénidyl : Artane®, Parkinane®.

Antiasthmatiques, bronchodilatateurs
- Ipatropium : Atrovent®, *in* Bronchodual®.
- Protropium : Spiriva®.

Incontinence, impériosité urinaire
- Oxybutynine : Ditropan®, Driptane®.

Antagoniste M_3
- Solifénacine : Vésicare®.

Nombre d'antipsychotiques non neuroleptiques (neuroleptiques « atypiques ») de même que tous les antidépresseurs tricycliques sont des antagonistes cholinergiques muscariniques. Il en va de même de divers antihistaminiques de première génération.

Récepteurs de l'histamine

Antagonistes des récepteurs H_1 (antihistaminiques)

Antiallergiques, antinaupathiques

Les antiallergiques qui franchissent la barrière hématoencéphalique sont hypnosédatifs (HS). Certains antinaupathiques sont anticholinergiques (AC).
- Diphénhydramine : Butix®, Nautamine®, *in* Actifed jour et nuit® (AC, HS).
- Chlorphéniramine : *in* Hexapneumine®, *in* Humex®, *in* Rhinofébral® (AC, HS).
- Prométhazine : Phénergan®, *in* Algotropyl®, *in* Fluisédal®, *in* Rhinathiol®, *in* Tussisédal® (AC, HS).
- Cétirizine : Zyrtec®, Virlix® (HS).
- Lévocétirizine : Xyzall®.
- Alimémazine : Théralène® (AC, HS).
- Cyproheptadine : Périactine® (AC).
- Dexchlorphéniramine : Polaramine® (AC, HS).
- Hydroxyzine : Atarax® (AC, HS).
- Méquitazine : Primalan®.
- Loratadyne : Clarytine®.
- Desloratadine : Aerius®.
- Ebastine : Kestin®.
- Fexofénadine : Telfast®.
- Mizolastine : Mizollen®.
- Kétotifène : Zaditen® (HS).

Antagonistes des récepteurs H_2

Antisécrétagogènes de l'acide chlorhydrique gastrique

Utilisés dans les reflux gastro-œsophagiens et les ulcères gastroduodénaux.

- Cimétidine : Cimétidine Générique®.
- Famotidine : Famotidine®.
- Ranitidine : Azantac®.

Antagonistes des récepteurs H_3

Les autorécepteurs associés aux neurones histaminergiques freinent la libération d'histamine et, ainsi, diminuent la stimulation des récepteurs H_1 impliqués dans l'éveil. Leur blocage aura donc l'effet inverse ; les anti-H_3 seront des agents éveillants (maladie de Gélineau, catalepsie-cataplexie). Un médicament vient d'être commercialisé : Pitolisant : Wakix®.

Récepteurs de l'angiotensine II

Le ligand endogène agoniste de ces récepteurs est l'angiotensine II. Ce peptide vasoconstricteur est issu du clivage enzymatique de l'angiotensine I, inactive, par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Deux types de récepteurs sont identifiés :

- AT_1 (forte affinité) à l'origine de la plupart des effets de l'angiotensine II ;
- AT_2 (faible affinité) est moins bien connu.

Les antagonistes du récepteur AT_1 de l'angiotensine II sont dénommés ARA-II, ou sartans. Ils sont utilisés principalement comme antihypertenseurs.

Antihypertenseurs (sartans)

- Candésartan : Atacand®, Kenzen®.
- Éprosartan : Teveten®.
- Irbésartan : Aprovel®.
- Losartan : Cozaar®.
- Olmésartan : Alteis®, Olmetec®.
- Telmisartan : Micardis®, Pritor®.
- Valsartan : Nisis®, Tareg®.

Récepteurs de l'adénosine

Quatre types principaux sont caractérisés A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3. L'adénosine est utilisée par voie intraveineuse pour traiter les tachycardies jonctionnelles, dont celles du syndrome de Wolff-Parkinson-White :

- Adénosine : Krénosin®.

Antagonistes A_1/A_{2A}

Caféine

Présente dans une vingtaine de spécialités, la caféine a un effet éveillant, stimulant (*in* Guronsan®), un léger effet analgésique (*in ex*-Propofan®,

Sédaspir®, Céphyl®, Claradol caféiné®), un effet lipolytique sur l'adipocyte (Percutaféine®). Elle potentialise l'action de certains médicaments antimigraineux (Gynergène caféiné®). Elle réduit l'effet hypnosédatif du phénobarbital (Alepsal®).

Théophylline

La théophylline est encore quelquefois utilisée comme antiasthmatique (Dilatrane®, Euphylline®, Tédralan®, Théostat®).

Récepteurs NK_1 de la substance P

Antiémétiques

- Aprépitant : Emend®.

Récepteurs des leucotriènes

Antagonistes des récepteurs des cystéinyl-leucotriènes

Ils sont utilisés dans l'asthme d'effort.
- Montelukast : Singulair®.

Récepteurs aux endorphines

Trois types principaux de récepteurs aux endorphines sont caractérisés : mu, kappa, delta. Tous au service de la nociperception, leurs agonistes sont analgésiques.

Agonistes des récepteurs μ

- Morphine : Actiskenan®, Moscontin®, Oramorph®, Sevredol®, Skenan®, *in* Colchimax®, *in* Lamaline®.
- Fentanyl : Actiq®, Durogesic®, Matrifen®.
- Hydromorphone : Sophidone®.
- Oxycodone : Oxycontin®, Oxynorm®.
- Péthidine : Péthidine Renaudin®.
- Méthadone.
- Codéine : promédicament de la morphine.

Agonistes partiels des récepteurs μ

- Dextropropoxyphène : *in ex*-Propofan®, *in ex*-Di-Antalvic®.
- Dihydrocodéine : Dicodin®.
- Buprénorphine : Temgésic®.
- Haut dosage : Subutex®, substitut à l'héroïne.
- Tramadol : Topalgic® et une vingtaine de formes commerciales.

Antagonistes des récepteurs μ

Utilisés pour pallier les surdoses de morphiniques, associés aux formes orales pour pallier la constipation. Ils empêchent le détournement des

formes orales par solubilisation/injection. Utilisés pour la consolidation de l'abstinence de l'alcool.
- Naloxone : Narcan®.
- Naloxone + buprénorphine : Suboxone®.
- Naltrexone : Revia®.
- Méthylnaltrexone.

Récepteurs-enzymes ou récepteurs couplés à une activité enzymatique cytosolique

Ces récepteurs membranaires sont dotés de ou couplés à une activité enzymatique. On en distingue quatre types principaux :
- récepteurs à activité tyrosine kinase ;
- récepteurs couplés à une activité tyrosine kinase ;
- récepteurs à activité sérine/thréonine kinase ;
- récepteurs à activité guanylyl-cyclase.

Les principaux récepteurs-enzymes et les classes pharmacothérapeutiques associées sont présentés dans le tableau 10.3.

Parmi les médicaments agissant sur ces récepteurs, on trouve :
- l'insuline pour le traitement du diabète, qui agit sur son récepteur endogène à activité tyrosine kinase ;
- l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1R1), anakinra (Kineret®), un immunosuppresseur indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ;
- l'antagoniste du récepteur du TNFα (TNFR), étanercept (Enbrel®), un immunosuppresseur indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ;
- les antagonistes des récepteurs plaquettaires du fibrinogène, eptifibatide (Integrilin®) et tirofiban (Agrastat®), indiqués comme antithrombotiques dans la prévention de l'infarctus du myocarde.

Récepteurs cytosoliques et récepteurs nucléaires

Ce sont des récepteurs de diverses hormones et de vitamines (A, D) :
- certains résident dans le noyau, associés à une région de l'ADN, dont ils contrôlent intrinsèquement le niveau de transcription en ARN messager,

Tableau 10.3. Récepteurs-enzymes ou couplés à une activité enzymatique.

Cible pharmacologique	Action pharmacologique	Classe pharmacothérapeutique
Récepteurs de l'insuline	Agoniste	Antidiabétiques
Récepteurs d'interleukines	Antagoniste	Immunosuppresseurs
Récepteurs du TNFα	Antagoniste	Immunosuppresseurs

niveau qui sera modifié par l'accès de leur ligand naturel ou bien par ses mimes ou antagonistes thérapeutiques (œstrogènes, hormones thyroïdiennes, etc.) ;

- d'autres sont présents dans le cytosol, associés au repos à une protéine chaperon (de la famille dite des « protéines de choc thermique ») qui s'en détachera lorsque l'hormone viendra se lier à son récepteur ; ce complexe hormone-récepteur se dimérisera et, sous cette dernière forme, pénétrera dans le noyau au travers d'un pore de l'enveloppe nucléaire. Il s'associera alors à un coactivateur, à une ARN polymérase, et se fixera à un niveau précis de l'ADN pour transcrire ce locus en un ARN messager ; celui-ci quittera le noyau pour être traduit par un ribosome en une protéine fonctionnelle.

Une cinquantaine de types différents de tels récepteurs a été caractérisée : récepteurs des hormones thyroïdiennes, de l'acide rétinoïque/vitamine A, de la vitamine D, du prégnane, des œstrogènes, des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, de la progestérone, des androgènes.

À noter encore :

- les récepteurs PPARa (*peroxisome proliferator-activated receptors*), dont la stimulation par les fibrates développe les peroxysomes (vésicules cytosoliques contenant de nombreuses enzymes, dont les enzymes de la β-oxydation des acides gras non estérifiés, et des enzymes du métabolisme glucidique) ;
- les récepteurs PPARβ/δ, γ, ces derniers étant ceux des glitazones antidiabétiques.

Les principaux récepteurs nucléaires et cytosoliques et les classes pharmacothérapeutiques associées sont présentés dans le tableau 10.4.

Antagonistes des récepteurs des œstrogènes ou agonistes partiels

Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes

Utilisés dans le cancer du sein comportant des récepteurs aux œstrogènes (S) ou dans l'ostéoporose chez la femme ménopausée (Os) ou comme inducteur de l'ovulation (IO).

- Tamoxifène : Novaldex® (S).
- Torémifène : Fareston® (S).
- Raloxifène : Evista®, Optruma® (Os).
- Clomifène : Clomid®, Pergotime® (IO).

Antagonistes des récepteurs de la progestérone

Pour interruption de grossesse

- Mifépristone : Mifégyne®.

Tableau 10.4. **Récepteurs intracellulaires.**

Cible pharmacologique	Action pharmacologique	Classe pharmacothérapeutique
Récepteurs des œstrogènes	Antagoniste	Cancer du sein, ostéoporose, inducteur d'ovulation
Récepteurs de la progestérone	Antagoniste	Interruption de grossesse
Récepteurs des androgènes	Antagoniste	Hirsutisme féminin
Récepteurs de l'aldostérone	Antagoniste	Diurétiques, insuffisance cardiaque
PPARα	Agoniste	Hypolipémiants
PPARγ	Agoniste	Antidiabétiques

Antagonistes de l'aldostérone

Diurétiques d'épargne potassique, traitement de l'insuffisance cardiaque (IC)

- Spironolactone : Aldactone® et les associations aux thiazidiques.
- Canrénoate de potassium : Soludactone®.
- Eplérénone : Inspra® (IC).

Antagonistes des androgènes

Hirsutisme féminin, cancer de la prostate

- Cyprotérone : Androcur®.
- Nilutamide : Anandron®.
- Bicalutamide : Casodex®, Ormandyl®.
- Flutamide : Flutamide Générique®.

Agonistes des PPARα

Dyslipidémies avec augmentation du cholestérol et des triglycérides : fibrates

- Bézafibrate : Béfizal®.
- Fénofibrate : Fégénor®, Fénofibrate Fournier®, Lipanthyl®, Sécalip®.
- Ciprofibrate : Lipanor®.
- Gemfibrozil : Lipur®.

Agoniste des PPARγ

Thiazolidinediones utilisées dans le diabète de type 2

- Rosiglitazone : Avandia® (retiré du marché).
- Pioglitazone : Actos ® (retiré du marché).

Canaux ioniques

Les canaux ioniques sont associés à la membrane des cellules. Au sein de ces cellules, les ions, par le jeu de pompes ioniques, sont maintenus à des concentrations différentes de celles qui prévalent dans le « milieu intérieur » (au sens de Claude Bernard), c'est-à-dire dans le milieu extracellulaire :

• si le sodium (Na^+) est à une concentration de 140 mmol à l'extérieur de la cellule, au sein de celle-ci il n'est que de l'ordre de 10 mmol ;

• le potassium (K^+) est dans le milieu extracellulaire à la concentration d'environ 4,5 mmol, alors que dans la cellule il avoisine les 120 mmol ;

• le calcium (Ca^{++}) est dans le milieu extracellulaire à une concentration de 2,5 mmol, alors qu'il est dans le cytosol cellulaire à une concentration 1000 à 10 000 fois moindre ;

• les ions chlorure (Cl^-) sont dans le milieu extracellulaire à une concentration de l'ordre de 100 mmol et, dans la cellule, à une concentration de quelques millimoles.

Ces gradients ioniques transmembranaires permettent le transfert des ions précités dans le sens de leur gradient de concentration, du milieu le plus concentré vers le moins concentré, quand s'ouvrent les canaux ioniques correspondant à chacun de ces ions. L'ouverture de ces canaux est sous le contrôle de la différence de potentiel qui existe entre la face interne et la face externe de la membrane, ou « potentiel de démarcation », de l'ordre de –70 mV (*voltage-operated channels* [VOC]), ainsi que de la stimulation opérée par divers médiateurs agissant sur des récepteurs-canaux (*receptor-operated channels* [ROC]). Parmi ces derniers, citons :

• des canaux aux ions Cl^- dont l'ouverture est gérée par le GABA (acide gamma-amino-butyrique) stimulant ses récepteurs du type A ;

• des canaux aux ions Na^+ et K^+ dont l'ouverture est gérée par l'acétylcholine stimulant ses récepteurs du type nicotinique, ou par l'acide glutamique stimulant ses récepteurs des types NMDA, AMPA ou kaïnate.

Sur les hélices protéiques transmembranaires qui circonscrivent la lumière de ces canaux peuvent se lier, à des niveaux différents et avec de fortes affinités, des molécules qui obtureront la lumière du canal et, ainsi, entraveront le passage des ions lorsque le canal s'ouvre.

Au niveau de certains canaux sodiques se lieront des molécules qui développeront, selon le type de canal qu'elles obturent, des effets de type anesthésique local (agissant sur des nerfs sensitifs) ou de type antiarythmique (action sur le tissu cardionecteur) ou encore de type antiépileptique (action sur les neurones cérébraux).

Les principaux canaux ioniques et les classes pharmacothérapeutiques associées sont présentés dans le tableau 10.5.

Tableau 10.5. Récepteurs-canaux.

Cible pharmacologique	Action pharmacologique	Classe pharmacothérapeutique
Canaux ioniques		
Canaux sodiques	Antagoniste Antagoniste Antagoniste	Anesthésiques locaux Antiarythmiques Antiépileptiques
Canaux calciques	Antagoniste	Antihypertenseurs
Canaux potassiques	Ouvreur de canaux Ouvreur de canaux Ouvreur de canaux Fermeur de canaux	Anti-angoreux Antihypertenseurs Antisécrétoires insuliniques Antidiabétiques
Pompe Na^+/K^+-ATPase	Inhibiteur	Hétérosides cardiotoniques
Pompe à protons H^+/K^+-ATPase	Inhibiteur	Antiacides gastriques
Transporteurs rénaux		
Transporteurs ioniques, cotransporteurs	Inhibiteur	Diurétiques
Transporteurs neuronaux		
Recapture de la noradrénaline	Inhibiteur	Antidépresseurs
Recapture de la sérotonine	Inhibiteur	Antidépresseurs
Recapture de la noradrénaline, sérotonine	Inhibiteur	Antidépresseurs
Recapture de la noradrénaline, dopamine	Inhibiteur	Anorexigènes, sevrage tabagique
Transporteurs vésiculaires	Inhibiteur	Troubles neuropsychiatriques

Action sur des canaux sodiques

Anesthésiques locaux

- Cocaïne.
- Lidocaïne : Xylocaïne®.
- Procaïne.
- Articaïne : Alphacaïne®.
- Mépivacaïne : Carbocaïne®.
- Ropivacaïne : Naropéine®.
- Pramocaïne : Tronothane®.
- Lidocaïne + prilocaïne : EMLA®, crème, patch.

Antiarythmiques

- Cibenzoline : Cipralan®, Exacor®.
- Disopyramide : Isorythm®, Rythmodan®.

- Flécaïnide : Flécaïne®.
- Lidocaïne : Xylocard®.
- Méxiletine : Mexitine®.
- Phénytoïne : Dilantin®.
- Propafénone : Rythmol®.
- Hydroquinidine : Sérécor®.

Antiépileptiques

- Phénytoïne : Di-Hydan®.
- Carbamazépine : Tégrétol®.
- Oxcarbazépine : Trileptal®.
- Lamotrigine : Lamictal®.
- Acide valproïque : Dépakine®.
- Valpromide : Dépamide®.
- Topiramate : Epitomax®.
- Zonisamide : Zonegran®.

Action sur des canaux calciques de type L

Inhibiteurs dihydropyridiniques

Antihypertenseurs

- Nifédipine : Adalate®.
- Nicardipine : Loxen®.
- Nitrendipine : Nidrel®.
- Amlodipine : Amlor®.
- Félodipine : Flodil®.
- Lacidipine : Caldine®.
- Lercanidipine : Lercan®, Zanidip®.
- Manidipine : Iperten®.

Inhibiteurs non dihydropyridiniques (phénylalkylamine, benzothiazépine)

Antihypertenseurs

- Vérapamil : Isoptine®.
- Diltiazem : Monotildiem®.

Action sur des canaux potassiques

Ouvreurs des canaux K^+-ATP

Antiangoreux

- Minoxidil : Lonoten®.
- Nicorandil : Ikorel®, Adancor®.

Réduisant la sécrétion d'insuline

- Diazoxide : Proglicem®.

Fermeurs des canaux K^+-ATP

Antidiabétiques

- Glipizide : Glipizide Générique®, Minidiab®, Ozidia®.
- Glibenclamide : Daonil®.
- Gliclazide : Diamicron®.
- Glimépiride : Amarel®.

Apparenté

- Répaglinide : Novonorm®.

Pompes ioniques

ATPase de Skou (Na^+/K^+-ATPase)

Hétérosides cardiotoniques

- Digoxine : Digoxine Nativelle®, Hémigoxine®.

Pompe à protons (H^+/K^+-ATPase)

Inhibiteurs (antiacides gastriques)

- Oméprazole : Mopral®, Zoltum®.
- Ésoméprazole : Inexium®.
- Lansoprazole : Lanzor®.
- Pantoprazole : Eupantol®, Inipomp®.
- Rabéprazole : Pariet®.

Action sur les transporteurs

Reins : transporteurs ioniques (cotransporteurs)

Diurétiques de l'anse (inhibiteurs du cotransporteur $Na^+,K^+/Cl^-$)

- Furosémide : Lasilix®.
- Bumétanide : Burinex®.
- Pirétanide : Eurelix®.

Diurétiques thiazidiques ou apparentés (inhibiteurs du cotransporteur Na^+/Cl^-)

- Hydrochlorothiazide : Esidrex®.
- Bendrofluméthiazide : *in* Tensionorme®.
- Ciclétanine : Tenstaten®.
- Indapamide : Fludex®.

Neurones : action sur les transporteurs des monoamines

Les monoamines, dopamine, noradrénaline, sérotonine, après leur libération dans la synapse, après qu'elles ont ou non stimulé leurs récepteurs spécifiques, sont très largement recapturées par les terminaisons qui les ont libérées, par le jeu de transporteurs, très nombreux à la surface des boutons synaptiques. Elles seront alors soit « recyclées » (c'est-à-dire restockées

dans les vésicules neuronales en attendant d'être à nouveau libérées sous l'influence de la dépolarisation opérée par l'arrivée de nouveaux potentiels d'action), soit dégradées par une activité monoamine oxydase (MAO de type A ou B) qui opère à la face externe de la membrane des mitochondries. Inhiber cette recapture en agissant sur ces transporteurs de la membrane plasmique neuronale prolongera le séjour des monoamines dans la synapse, accroîtra leur concentration et, partant, la probabilité qu'elles stimulent leurs récepteurs spécifiques.

Inhibiteurs de recapture de la noradrénaline
Antidépresseurs

- Nisoxétine : non commercialisé.

Inhibiteurs de recapture de la sérotonine
Antidépresseurs

- Clomipramine : Anafranil®.
- Citalopram : Séropram®.
- Escitalopram : Séroplex®.
- Fluvoxamine : Floxyfral®.
- Fluoxétine : Prozac®.
- Paroxétine : Deroxat®, Divarius®.
- Sertraline : Zoloft®.

Inhibiteurs de recapture des noradrénaline et 5-HT
Antidépresseurs

- Imipramine : Tofranil®.
- Amitriptyline : Elavil®, Laroxyl®.
- Milnacipran : Ixel®.
- Duloxétine : Cymbalta®.
- Venlafaxine : Effexor®.
- Maprotiline : Ludiomil®.
- Trimipramine : Surmontil®.
- Amoxapine : Défanyl®.
- Dosulépine : Prothiaden®.
- Doxépine : Quitaxon®.

Inhibiteurs de recapture des noradrénaline et dopamine
Aide au sevrage du tabac

- Bupropion : Zyban®.

Anorexigène

- Sibutramine : *ex*-Sibutral® (retiré en 2010).

Neurones : action sur les transporteurs vésiculaires

Les vésicules de stockage des neuromédiateurs sont nombreuses dans les boutons synaptiques ; elles concentrent les monoamines synthétisées dans

le cytosol (phase soluble du cytoplasme neuronal), elles les soustraient à l'action inactivatrice des monoamine oxydases (MAO) associées à la face externe de la membrane des mitochondries, elles les installent dans ces « starting-blocks » d'où elles s'échapperont lors de l'entrée de calcium dans le cytosol suscité par la dépolarisation promue par l'arrivée des potentiels d'action (exocytose calcium-dépendante du contenu vésiculaire). Inhiber le transporteur vésiculaire empêche la concentration vésiculaire des monoamines et conduit à des vésicules vides de neuromédiateur. Leur ouverture dans l'espace synaptique ne sera suivie d'aucun effet.

Inhibiteurs du transporteur vésiculaire des neurones (type 2) (antipsychotiques, antihypertenseurs)
- Réserpine : *ex*-Serpasil®, *ex*-Ascorbate de réserpine®.
- Tétrabénazine : Xénazine® (maladies de Huntington, de Gilles de la Tourette).

Enzymes

Les principales enzymes et les classes pharmacothérapeutiques associées sont présentées dans le tableau 10.6.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Pour intensifier la transmission cholinergique là où elle est défaillante – dans le système nerveux central en relation avec la destruction des neurones cholinergiques septo-hippocampiques, la maladie d'Alzheimer (1) ; à la périphérie, dans la jonction neuromusculaire striée, pour pallier le blocage des récepteurs nicotiniques par des anticorps dirigés contre eux, dans la myasthénie (2) – ou, autrefois, au niveau de l'œil pour développer un effet myotique, en cas de glaucome, ou au niveau de l'appareil digestif pour le traitement de dyspepsies et de certaines constipations (3).
- Donépézil : Aricept® (1).
- Rivastigmine : Exelon® (1).
- Galantamine : Reminyl® (1).
- Ambénomium : Mytelase® (2).
- Pyridostigmine : Mestinon® (2).
- Néostigmine : Prostigmine® (2).
- Eséridine : Génésérine® (3).
- Esérine ou physostigmine.

Inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO)

IMAO des formes A et B, irréversibles

Antidépresseurs
- Iproniazide : Marsilid®.

Tableau 10.6. Enzymes.

Cible pharmacologique	Action pharmacologique	Classe pharmacothérapeutique
Acétylcholinestérase	Inhibiteur	Anti-Alzheimer
Monoamine oxydase	Inhibiteur	Antidépresseurs, antiparkinsoniens
Catéchol-O-méthyl transférase	Inhibiteur	Antiparkinsoniens
DOPA décarboxylase	Inhibiteur	Antiparkinsoniens
Cyclo-oxygénase	Inhibiteur	Anti-inflammatoires non stéroidiens
Aromatase	Inhibiteur	Anticancéreux
5α-réductase	Inhibiteur	Anticancéreux
Phosphodiestérase	Inhibiteur	Psychostimulants, insuffisance cardiaque, dysérection
Anhydrase carbonique	Inhibiteur	Traitement des alcaloses
HMG-CoA réductase	Inhibiteur	Hypocholestérolémiants
GABA transaminase	Inhibiteur	Antiépileptiques
Xanthine oxydase	Inhibiteur	Traitement de la goutte
Enzyme de conversion	Inhibiteur	Antihypertenseurs
Rénine	Inhibiteur	Antihypertenseurs
Lipase intestinale	Inhibiteur	Anti-obésité
α-glucosidase	Inhibiteur	Antidiabétiques
Néprilysine	Inhibiteur	Antidiarrhéiques
Dipeptidyldipeptidase IV	Inhibiteur	Antidiabétiques
Protéase du VIH, transcriptase du VIH	Inhibiteur	Antiviraux anti-VIH

IMAO de la forme A, réversibles

Antidépresseurs

- Moclobémide : Moclamine®.

IMAO de la forme B, irréversibles

Antiparkinsoniens

- Sélégiline : Déprényl®.
- Rasagiline : Azilect®.

Inhibiteurs de la DOPA décarboxylase

Adjuvant de la dopathérapie pour protéger la L-DOPA de sa décarboxylation à la périphérie.

- Bensérazide : *in* Modopar®.
- Carbidopa : *in* Sinemet®.

Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT)

Pour protéger la L-DOPA de sa méthylation en 3-O-méthyl-DOPA.
- Entacapone : Comtan®, *in* Stalevo®.
- Tolcapone : Tasmar® (retiré du marché).

Inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX)

La COX-1 est une enzyme constitutive dont l'activité est assez invariable, alors que la COX-2 est inductible, particulièrement au cours de la réaction inflammatoire.

Inhibiteurs de COX-1 et COX-2

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Acide niflumique : Nifluril®.
- Acide tiaprofénique : Surgam®, Flanid®.
- Acéclofénac : Cartrex®.
- Alminoprofène : Minalfène®.
- Diclofénac : Voltarène®, Flector®.
- Etodolac : Lodine®.
- Flurbiprofène : Antadys®, Cebutid®.
- Ibuprofène : Advil®, Antarène®, Brufen®, Nurofen®.
- Kétoprofène : Profénid®.
- Méloxicam : Mobic®.
- Naproxène : Apranax®.
- Piroxicam : Brexin®, Feldène®.
- Sulindac : Arthrocine®.
- Ténoxicam : Tilcotil®.

Inhibiteurs de COX-2 préférentiels

- Nabumétone : Nabucox®.

Inhibiteurs de COX-2 sélectifs

- Célécoxib : Celebrex®.
- Parécoxib : Dynastat®.

Inhibiteurs de l'aromatase

Enzyme qui convertit les stéroïdes androgènes en œstrogènes : inhibiteurs utilisés dans les cancers du sein.
- Anastrozol : Arimidex®.
- Létrozol : Fémara®.
- Exémestane : Aromasine®.

Inhibiteurs de la 5α-réductase

Enzyme qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone, androgène actif sur le tissu prostatique : inhibiteurs utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate et le cancer de la prostate.
- Finastéride : Chibro-Proscar®, Propecia®.
- Dutastéride : Avodart®.

Inhibiteurs de phosphodiestérases

Enzymes qui catalysent l'inactivation des seconds messagers que sont l'AMPc et le GMPc en respectivement AMP non cyclique et GMP non cyclique. Il en existe plusieurs types, qui sont en relation avec des récepteurs différents.

Inhibiteurs non sélectifs d'un type précis de PDE

- Caféine.
- Théophylline, aminophylline.
- Bamifylline : Trentadil® (bronchodilatateur).
- Pentoxifylline : Pentoflux®.
- Papavérine (impuissance, en intracaverneux).

Inhibiteur d'un type défini de PDE

PDE3
- Milrinone : Corotrope® (insuffisance cardiaque).

PDE5
- Sildénafil : Viagra® (troubles dysérectiles).
- Vardénafil : Levitra®.
- Tadalafil : Cialis®.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Enzyme qui catalyse la réaction $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$: inhibiteurs utilisés dans les alcaloses métaboliques, le mal des montagnes, le glaucome.
- Acétazolamide : Diamox®, Défiltran®.
- Brinzolamide : Azopt®.
- Dorzolamide : Trusopt®, *in* Cosopt®.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

L'hydroxy-β-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase catalyse la transformation de l'HMG-CoA en acide mévalonique, étape très précoce de la synthèse du cholestérol : l'inhibition de cette enzyme fait baisser la cholestérolémie.

Statines

- Atorvastatine : Tahor®, Caduet®.
- Fluvastatine : Lescol®.
- Pravastatine : Elisor®, Vasten®.
- Rosuvastatine : Crestor®.
- Simvastatine : Zocor®.

Inhibiteur de la GABA transaminase

Enzyme qui transforme le neuromédiateur GABA (acide gamma-amino-butyrique) en aldéhyde semi-succinique ; son inhibition accroît la concentration de GABA et, partant, la stimulation des récepteurs GABA-A, développant des effets antiépileptiques.

- Vigabatrin : Sabril®.

Inhibiteur de la xanthine oxydase

Enzyme qui oxyde la xanthine, assez soluble dans l'eau, en acide urique qui tend à précipiter. Son inhibition réduit l'uricémie (traitement de la goutte).

- Allopurinol : Zyloric®.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Enzyme (peptidase) qui transforme l'angiotensine I (décapeptide) en angiotensine II (octapeptide), puissamment hypertensive. Son inhibition développe des effets antihypertenseurs.

- Bénazépril : Briem®, Cibacène®, Briazide®, Cibadrex®.
- Captopril : Lopril®, Captéa®, Ecazide®.
- Cilazapril : Justor®.
- Énalapril : Renitec®, Co-Renitec®.
- Fosinopril : Fozitec®, Foziretic®.
- Lisinopril : Zestril®.
- Périndopril : Coversyl®, Preterax®.
- Quinapril : Acuitel®, Acuilix®.
- Ramipril : Triatec®, Cotriatec®.
- Trandolapril : Odrik®, Tarka®.

Inhibiteur de la rénine

Enzyme catalysant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I. L'inhibition de cette enzyme limite la production de l'angiotensine I et de l'angiotensine II, ainsi qu'indirectement de l'aldostérone, conduisant à une réduction de la pression artérielle.

- Aliskiren : Rasilez®.

Inhibiteur de la lipase intestinale

Enzyme qui hydrolyse les triglycérides alimentaires en glycérol et acides gras, seuls résorbables par la muqueuse intestinale. Son inhibition est destinée à faire perdre du poids en soustrayant les lipides de l'alimentation.
- Orlistat : Xenical®.

Inhibiteurs de l'α-glucosidase

Enzyme qui hydrolyse les polyholosides en oses, présente dans la salive, le suc pancréatique, la bordure en brosse des entérocytes. Son inhibition soustrait de l'alimentation ces polyholosides.
- Acarbose : Glucor®.
- Miglitol : Diastabol®.

Inhibiteur de la néprilysine

Enzyme qui hydrolyse les enképhalines en deux fragments : Tyr-Gly-Gly et Phe-Met ou Phe-Leu (selon qu'il s'agit de la Met-enképhaline ou la Leu-enképhaline). Son inhibition accroît la concentration des enképhalines au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, stimulant intensément les récepteurs opioïdes delta. Les enképhalines s'opposent à l'inversion du flux hydroélectrolytique entérocytaire qui caractérise les diarrhées sécrétoires (antidiarrhéique).
- Racécadotril : Tiorfan®.

Inhibiteurs de la dipeptidyldipeptidase de type IV (DPP-IV)

Enzyme impliquée dans la dégradation des endomorphines de types 1 et 2, mais surtout des incrétines – peptides libérés par l'afflux de glucose dans la lumière du duodénum et du grêle, qui stimulent brièvement (leur demi-vie étant très courte) la sécrétion pancréatique d'insuline. Son inhibition prolongera donc l'effet de ces incrétines sur l'insulinosécrétion (utilisé dans le diabète de type 2).
- Sitagliptine : Januvia®, Xelevia®.
- Vidagliptine : Galvus®.

Inhibiteurs de la protéase du virus VIH

Enzyme qui clive les précurseurs protéiques pour la constitution des virions qui vont s'échapper de la cellule infectée.
- Atazanavir : Reyataz®.
- Amprénavir : Telzir®.
- Fosamprénavir : Telzir® précurseur de l'amprénavir.

- Darunavir : Prezista®.
- Indinavir : Crixivan®.
- Lopinavir : *in* Kaletra® (+ ritonavir).
- Ritonavir : Norvir®, *in* Kaletra®.
- Tipranavir : Aptivus®.
- Saquinavir : Invirase®.

Inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH

Enzyme qui transcrit le génome ARN du VIH en un ADN, préalable à son intégration dans le génome cellulaire.

Nucléosidiques

- Abacavir : Ziagen®, *in* Kivexa®.
- Didanosine : Videx®.
- Emtricitabine : Emtriva®, *in* Truvada®.
- Lamivudine : Epivir®, *in* Kivexa®, *in* Trizivir®.
- Stavudine : Zerit®.
- Ténofovir disoproxil : Viread®.
- Zidovudine : Retrovir®, *in* Combivir®, *in* Trizivir®.

Non nucléosidiques

- Efavirenz : Sustiva®.
- Névirapine : Viramune®.
- Étravirine : Intelence®.

Médicaments des principales affections psychiatriques

Médicaments antidépresseurs

Dépression	
Description générale	• Troubles de l'humeur : dépression majeure, troubles bipolaires (anciennement dénommé PMD : Psychose Maniaco Dépressive) • Pathologie neurologique centrale • Perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien • Déficit fonctionnel noradrénergique, sérotoninergique • Symptômes émotionnels : trouble de l'humeur, tristesse, anhédonie • Symptômes fonctionnels : ralentissement psychomoteur, troubles somatiques • Risque majeur de suicide
Cibles pharmacologiques	• Centrales : neurotransmission aminergique

Médicaments			Pharmacologie, mécanisme d'action
DCI	**Spécialités**	**Classe**	
Imipramine Clomipramine* Amitriptyline Maprotiline Trimipramine Amoxapine Desulepine Doxepine	Tofranil® Anafranil® Laroxyl® Ludiomil® Surmontil® Defanyl® Prothiaden® Quitaxon®	Imipraminiques (25-200 mg/j)	Inhibiteur de la recapture
Fluoxétine* Paroxétine* Fluvoxamine* Sertraline* Citalopram* Escitalopram	Prozac® Deroxat® Floxyfral® Zoloft® Seropram® Seroplex®	IRSS (20-300 mg/j)	
Milnacipran* Duloxétine* Vinlafaxine	Ixel® Cymbalta® Effexor®	IRSN (60-120 mg/j)	
Miansérine* Mirtazapine* Tianeptine	Miansérine Générique® Norset® Stablon®	Autres (15-90 mg/j)	Inhibition du rétrocontrôle présynaptique
Iproniazide Moclobémide	Marsilid® Moclamine®	IMAO (25-600 mg/j)	Inhibiteur du catabolisme

Spécificités du traitement
• Début du traitement → Délai d'action : 2 à 3 semaines ; un tiers de non-répondeurs • Fin de traitement → Arrêt progressif



Effets secondaires, contre-indications (CI)		Interactions
• **Suicide** → Risque de passage à l'acte • **Crise convulsive**		• Alcool • Millepertuis • IMAO • Agonistes sérotoninergiques (antimigraineux)
Imipraminiques	• Noradrénergiques : risque cardiaque, hypotension orthostatique • Parasypatholytiques (atropiniques) : bouche sèche, constipation, troubles de l'accommodation, glaucome • Tremblements, baisse du seuil épileptogène **CI** : *Glaucome à angle fermé, adénome prostatique, troubles cardiaques graves*	
IRSS	• Mieux tolérés que les imipraminiques (cœur)	
IRSN	• *Idem* IRSS avec risque HTA	
IMAO	• Risques cardiaques + syndrome sérotoninergique **CI :** *Phéochromocytome, aliments riches en tryptophane et tyramine*	

Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance du traitement par le patient • Impliquer l'entourage dans la mesure du possible • Indiquer le délai d'apparition des effets du traitement antidépresseur (2-3 semaines) • Indiquer la nécessité de poursuite du traitement conformément à la prescription même en cas d'amélioration de l'état du patient • Indiquer les risques d'interactions : automédication, alcool, Millepertuis • Éventuellement, rappeler les effets secondaires principaux à discuter avec le pharmacien ou le médecin en cas de survenue • Surveiller la fonction cardiaque et la tension artérielle avec le médecin
Conseil secondaire
• Hygiéno-diététique : pratiquer le sport, limiter les apports en graisse et sucre (certains antidépresseurs induisent une prise de poids)

Pour toute information complémentaire détaillée ou question : www.mypharmacology.wordpress.com.

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments antipsychotiques neuroleptiques et non neuroleptiques

Psychose	
Description générale	• Schizophrénie • Troubles majeurs de la pensée et du comportement • Symptômes productifs : hallucinations, délires • Symptômes négatifs : perte de contact, perte d'initiative, apathie • Troubles cognitifs et anxiodépressifs
Cibles pharmacologiques	• Centrales : neurotransmission dopaminergique

Médicaments			Pharmacologie	
DCI	**Spécialités**	**Classe**	**Cibles biologiques**	**Mécanisme d'action**
Chlorpromazine Fluphénazine Lévomépromazine Cyamémazine Pipotiazine Propériciazine Halopéridol* Dropéridol Pipampérone Flupentixol Zuclopenthixol Sulpiride* Pimozide	Largactil® Modécate® Nozinan® Tercian® Piportil® Neuleptil® Haldol® Droleptan® Dipipéron® Fluanxol® Clopixol® Dogmatil® Synédil® Orap®	Antipsychotiques neuroleptiques (1-400 mg/j)	Récepteur D2 de la dopamine	Antagonisme D2
Clozapine* Olanzapine* Loxapine Rispéridone* Aripiprazole* Amisulpride* Tiapride*	Leponex® Zyprexa® Loxapac® Risperdal® Abilify® Solian® Tiapridal®	Antipsychotiques non neuroleptiques (« atypiques ») (5-450 mg/j)		

Spécificités du traitement
• Action sur D2 mais aussi sur de nombreux autres récepteurs (adrénergiques, cholinergiques, histaminergiques, etc.) • Formes retard pour améliorer l'observance du traitement • Moins d'effets secondaires neurologiques avec les antipsychotiques non neuroleptiques (mal nommés neuroleptiques atypiques)



▷

Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, hypertonie, état de choc)	• Effets multiples • Interactions surtout pharmacodynamiques : – par exemple, antagonisme aves les antiparkinsoniens – par exemple, synergie additive avec : sédatifs, alphabloquants, anticholinergiques
• Neurologiques : syndrome extrapyramidal, sédation • Endocriniens : hyperprolactinémie (galactorrhée) (D2), prise de poids (5-HT) • Pression artérielle : hypotension orthostatique (blocage α_1). • Cholinergique : bouche sèche, constipation, troubles de l'accommodation, hypotension **CI** : *Glaucome à angle fermé, rétention d'urine d'origine urétroprostatique, médicaments dopaminergiques non antiparkinsoniens*	

Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance du traitement par le patient • Impliquer l'entourage dans la mesure du possible • Inviter le patient à exprimer les effets indésirables qui le gênent (dyskinésie, syndrome extrapyramidal, troubles endocriniens, sécheresse buccale, hypotension, tachycardie, asthénie, etc.) auprès du pharmacien et du médecin • Rappeler la nécessité d'une surveillance cardiométabolique • Éviter l'alcool • Éviter la conduite automobile notamment en début de traitement
Conseil secondaire
• Hygiéno-diététique : pratiquer le sport, limiter les apports en graisse et sucre (certains neuroleptiques anti-psychotiques induisent une prise de poids parfois considérable) • Appliquer un écran solaire en cas de sensibilisation de la peau au soleil

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de la bipolarité (Psychose maniaco-dépressive)

Psychose maniacodépressive	
Description générale	• Pathologie psychiatrique • Troubles de l'humeur : alternance de phases maniaques et dépressives • Épisode dépressif : mélancolie, forme majeure de la dépression de l'humeur, ralentissement psychomoteur, troubles somatiques • Épisode maniaque : exaltation de l'humeur, excitation psychomotrice, par hyperdopaminergie et troubles somatiques associés • Risque majeur de suicide
Cibles pharmacologiques	• Centrales : neurotransmission GABAergique, neurotransmissions aminergiques

Médicaments			Pharmacologie	
DCI	**Spécialités**	**Classe**	**Cibles biologiques**	**Mécanisme d'action**
Lithium	Téralithe®	Normothymiques Lithémie cible : 0,5-0,8 mEq/l 750-1200 mg/j	Inconnue	Inconnu
Divalproate de sodium	Depakote®		GABA	Modulateur du GABA
Carbamazépine*	Tégrétol®	Antiépileptiques Posologie strictement individuelle En moyenne 1200 mg/j	Canaux sodiques neuronaux	Inhibition des canaux sodiques Stabilisation de la membrane neuronale
Valpromide	Dépamide®		GABA	Modulateur du GABA
Olanzapine*	Zyprexa®	Antipsychotiques non neuro-leptiques 15 mg/j	R. dopaminergiques R. sérotoninergiques R. cholinergiques R. histaminiques	Antagoniste Antagoniste Antagoniste Antagoniste

Spécificités du traitement
Lithium → Limites de concentrations plasmatiques thérapeutiques étroites (0,5-0,8 mEq/l)



▷

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Lithium	• Nausées, vomissements, diarrhées (arrêt du traitement) • Tremblement, prise de poids **CI** : *Précaution chez l'insuffisant rénal*	• Nombreuses avec tout médicament influençant l'élimination rénale du sodium (diurétiques, régime désodé, AINS, corticoïdes)
Carbamazépine	• Allergie cutanée, troubles neurosensoriels **CI** : *Bloc auriculoventriculaire, hypoplasie médullaire*	• Inducteur enzymatique
Olanzapine	• Prise de poids, somnolence, etc. (voir antipsychotiques non neuroleptiques) **CI** : *Glaucome à angle fermé*	Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D_2 (par exemple, antiparkinsoniens dopaminergiques)

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Apprendre au patient à bien connaître ses symptômes pour les détecter au plus tôt et en informer le corps médical
- Favoriser compréhension et observance stricte du traitement et des heures de prise des médicaments par le patient
- Impliquer l'entourage dans la mesure du possible
- Les effets du traitement n'étant pas immédiats, poursuivre le traitement prescrit
- Surveillance des taux sanguins de lithium (garantie d'efficacité et de sécurité pour le patient)
- Surveillance biologique : bilan sanguin, fonction rénale, fonction cardiaque, fonction thyroïdienne, bilan hépatique
- Éviter l'alcool

Conseil secondaire

- Ne pas modifier la ration normale de sel quotidienne
- Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour
- Respecter les temps de sommeil et leur régularité

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments des principales affections neurologiques

Médicaments antiparkinsoniens

Maladie de Parkinson			
Description générale	• Pathologie neurologique centrale • Dégénérescence des neurones dopaminergiques nigrostriataux • Déficit dopaminergique avec excès cholinergique • Altération de la motricité volontaire fine • Akinésie, hypertonie, tremblements, amimie, ataxie, altération posturale		
Cibles pharmacologiques	• Centrales : récepteur dopaminergique (D2), récepteur cholinergique (muscarinique M)		
Médicaments		**Pharmacologie, mécanisme d'action**	
DCI	**Spécialités**		
Bromocriptine* Apomorphine Ropinirole*	Parlodel® Apokinon® Requip®	Agoniste dopaminergique direct D2 (0,5-40 mg/j)	Stimulation du récepteur dopaminergique D2
Lévodopa (+ carbidopa)* Lévodopa (+ bensérazide)*	Modopar® Sinemet®	Agoniste dopaminergique indirect D2 (Posologie individuelle)	Précurseur de biosynthèse de la dopamine
Amantadine*	Mantadix®	(400 mg/j)	Induction de la libération de dopamine
Sélégiline*	Déprényl®	(2,5-10 mg/j) (2000 mg/j maximum)	IMAO-B, inhibition du catabolisme dopamine
Entacapone*	Comtan®		ICOMT, inhibition du catabolisme dopamine
Trihexyphénidyle* Bipéridène Tropatépine	Artane® Parkinane® Akineton® Lepticur®	Antagoniste cholinergique (4-30 mg/j)	Inhibition du récepteur cholinergique muscarinique





Spécificités du traitement		
• Traitement non étiologique, symptomatique → Amélioration de la qualité de vie du patient • Perte d'efficacité inexorable dans le temps → Instaurer le traitement au stade d'une gène importante		
Classe	**Effets secondaires, contre-indications (CI)**	**Interactions**
Antiparkinsoniens dopaminergiques	• Dyskinésie, hypotension • Anxiété, dépression • Hallucination, délires • Troubles du comportement **CI** : *Troubles psychotiques*	• IMAO (risque cardiaque, HTA paroxystique) • Neuroleptique (antagonisme)
Antiparkinsoniens atropiniques	• Confusion • Sécheresse buccale, constipation, tachycardie, mydriase **CI** : *Glaucome, adénome prostatique*	• Tout médicament à composante atropinique
Conseils au patient		
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)		
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient • Prendre la lévodopa avant les repas • Prendre les agonistes dopaminergiques plutôt pendant les repas • Proposer au patient de tenir un journal de suivi de ses symptômes et de leur évolution (troubles moteurs, baisse du moral, hypotension orthostatique, troubles du sommeil, etc.)		
Conseil secondaire		
• Alimentation régulière pour limiter la perte de poids corporel • Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour et consommer des aliments riches en fibres • Respecter les temps de sommeil et leur régularité • Pratiquer une activité physique si les altérations motrices le permettent		

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments antiépileptiques

Épilepsie	
Description générale	• Pathologie neurologique chronique • Excitabilité excessive d'un foyer épileptogène cérébral avec décharges neuronales paroxystiques • Crises convulsives brèves avec altération de la conscience et de la motricité • Crises partielles (symptomatologie polymorphe) • Crises généralisées (petit mal : absence passagère ; grand mal : tonicoclonique)
Cibles pharmacologiques	• Centrales : neurotransmissions GABAergique et glutamatergique

Médicaments			Pharmacologie, mécanisme d'action
DCI	**Spécialités**	**Classe**	
Phénobarbital Primidone	Gardénal®, Alepsal® Mysoline®	Barbituriques (2-20 mg/j)	↑ Signal GABA – inhibiteur neuronal
Diazépam* Clonazépam Clobazam	Valium® Rivotril® Urbanyl®	Benzodiazépines (1-30 mg/j)	
Valproate* Tiagabine Gabapentine* Vigabatrine	Dépakine® Gabitril® Neurontin® Sabril®	Autres (15-4000 mg/j)	
Phénytoïne	Di-Hydan®	Hydantoïnes (140-420 mg/j)	↓ Signal excitateur neuronal
Carbamazépine* Lamotrigine* Felbamate Topiramate*	Tégrétol® Lamictal® Taloxa® Epitomax®	Autres (100-3600 mg/j)	
Éthosuximide	Zarontin®	Éthosuximide (1400 mg/j)	

Spécificités du traitement	
Traitement : • symptomatique, long terme, un seul médicament • association d'antiépileptiques : augmentation des effets secondaires	Objectif : • contrôler les crises • à chaque type d'épilepsie son médicament approprié



Effets secondaires, contre-indications (CI)		Interactions	
• **Effets secondaires multiples** • **Marge thérapeutique parfois étroite** (par exemple phénytoïne)		Barbituriques, phénytoïne, carbamazépine	• Inducteur enzymatique • Altère l'effet des contraceptifs
Barbituriques	• Sédation, dépendance, dépression respiratoire **CI** : *Porphyrie, insuffisance respiratoire*	Valproate	• Auto-inducteur enzymatique.
Benzodiazépines	• Sédation (voir Anxiolytiques) **CI** : *Insuffisance respiratoire, myasthénie*		
Carbamazépine	• Sédation, allergie cutanée, troubles neurosensoriels, ataxie **CI** : *Bloc auriculoventriculaire, hypoplasie médullaire*		
Éthosuximide	• Sédation, léthargie		
Phénytoïne	• Vision trouble • Ataxie • Hyperactivité, confusion		
Autres	• Moins d'effets secondaires (mieux supportés) • Sauf felbamate (réservé aux cas réfractaires car effets secondaires graves : hépatotoxicité et anémies)		

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient
- Impliquer l'entourage dans la mesure du possible
- Prendre les médicaments au moment des repas à heure fixe
- En cas d'oubli d'une prise, suivre l'avis du médecin
- Abolir toute automédication sans avis médical préalable
- Rappeler la nécessité du suivi des taux sanguins de médicaments ainsi que des bilans biologiques
- Une fiche dans le portefeuille indiquant que la personne est épileptique et son traitement en cours peut être suggérée au patient

Conseil secondaire

- Respecter les temps de sommeil et leur régularité
- Pas de consommation d'alcool

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de la maladie d'Alzheimer

Maladie d'Alzheimer	
Description générale	• Neurodégénérescence induisant des anomalies de neurotransmission • Altération de nombreuses neurotransmissions • Symptômes cognitifs : altération de la mémoire récente puis ancienne • Symptômes psychocomportementaux : dépression, agressivité-agitation, apathie
Cibles pharmacologiques	• Centrales : transmissions cholinergique et glutamatergique

Médicaments			Pharmacologie, mécanisme d'action
DCI	**Spécialités**	**Classe**	
Rivastigmine* Galantamine* Donépézil*	Exelon® Reminyl® Aricept®	Anticholinestérasiques (5-16 mg/j)	↑ Signal acétylcholine (inhibition du catabolisme de l'acétylcholine)
Mémantine*	Ebixa®	Antagonistes glutaminergiques (5-20 mg/j)	↓ Signal glutamatergique (antagoniste NMDA, potentiel-dépendant)

Spécificités du traitement
• Non curatif → Retarder le déclin cognitif et psychocomportemental • Objectif de stimulation de la cognition : – augmenter les performances cognitives – diminuer les troubles psychocomportementaux – Anticholinestérasiques → Formes légère, modérée – Antagonistes du glutamate → Formes modérée, sévère – Bithérapie possible

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Anticholinestérasiques	• Digestifs : nausées, vomissements, diarrhée • Neuropsychiatriques : confusion, vertiges, insomnie • Cardiaque : bradycardie **CI** : *Insuffisance hépatique, rénale*	• Cholinomimétiques (parasympathomimétiques) • Inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, carbamazépine)
Antagonistes du glutamate	• Bien toléré • Neuropsychiatrique : vertiges, confusion, hallucinations	• Antagonistes glutamatergiques (amantadine)





Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Impliquer l'entourage dans la mesure du possible pour l'observance du traitement. À défaut, le corps médical est requis pour garantir la prise des médicaments • Tolérance et efficacité du traitement doivent être régulièrement évaluées • Conseiller un suivi psychologique à l'entourage si nécessaire
Conseil secondaire
• Maintenir une activité physique autant que possible • Maintenir des activités sociocognitives • Maintenir, autant que faire se peut, des habitudes de vie très régulières pour le patient

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments antimigraineux

Migraine	
Description générale	• Hémicranies sous forme de crises • Bases physiopathologiques : – vasodilatation intracrânienne – inflammation neurogène et douleur • Symptômes : céphalées pulsatiles, douleur unilatérale, phonophobie, photophobie • Durée spontanée d'une crise de migraine : 24 à 72 heures avec résolution spontanée • Types de traitement : traitement de la crise et/ou traitement de fond • Paramètres de décision thérapeutique : fréquence, durée et intensité des crises
Cibles pharmacologiques	• Vasculaire : signalisation sérotoninergique et noradrénergique • Inflammation, douleur : cyclo-oxygénases productrices des prostaglandines

Médicaments					Pharmacologie, mécanisme d'action
		Classe, DCI	Spécialités	Classe	
Traitement de la crise	*Vasculaire*	***Alcaloïdes de l'ergot de seigle***			
		Ergotamine et caféine Dihydroergotamine*	Gynergène caféiné® Diergospray®	Agonistes adrénergiques ↑ Signal noradrénergique (1-2 mg/j)	Vasoconstriction
		Triptans			
		Sumatriptan* Zolmitriptan* Naratriptan* Almotriptan Élétriptan* Rizatriptan* Frovatriptan	Imigrane® Zomig® Naramig® Almogran® Relpax® Maxalt® Tigreat® Isimig®	Agonistes sérotonines ↑ Signal sérotonine (2,5-50 mg/j)	Vasoconstriction
	Inflammation Douleur	***AINS***			
		Kétoprofène Ibuprofène*	Profemigr® Advil® Spifen®	Inhibiteurs de COX (100-1600 mg/j)	↓ Inflammation + antalgie
		Salicylés			
		Acétylsalicylate de lysine + métoclopramide	Migpriv®	Inhibiteurs de COX (1600/10 mg/j)	↓ Inflammation + antalgie



▷

Médicaments				Pharmacologie, mécanisme d'action
Classe, DCI		Spécialités	Classe	
Traitement d fond – *Vasculaire*	*Antagonistes sérotonine*			
	Flunarizine Oxétorone Pizotifène	Sibélium® Nocertone® Sanmigran®	Antagoniste de la sérotonine ↓ Signal sérotonine (1,5-120 mg/j)	Vasoconstriction
Traitement d fond – *Inconnu*	*Bêtabloquants*			
	Propranolol* Métoprolol*	Propranolol Générique® Lopressor® Seloken®	(80-200 mg/j)	Inconnu
	Antiépileptiques			
	Topiramate*	Epitomax®	(100-600 mg/j)	Inconnu

Spécificités du traitement

- Prendre conscience de la forte automédication des patients
- Objectif thérapeutique : limiter nombre, durée, fréquence des crises
- Améliorer la qualité de vie du migraineux (personnelle, sociale, professionnelle)
- Triptans → Courte durée d'action
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle → Longue durée action

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Triptans	• Vasoconstriction artérielle (spasme coronarien) • Syndrome sérotoninergique **CI** : *Pathologie coronarienne (angor)*	IMAO, IRSS, ergot de seigle
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	• Ergotisme, accident ischémique **CI** : *HTA, insuffisance coronarienne, syndrome de Raynaud*	Triptans (risque tensionnel) Nombreux autres : par exemple, macrolides (nécrose des extrémités)
Anti-inflammatoire	• Gastro-intestinaux, ulcère gastrique, troubles hémorragiques **CI** : *Ulcère, hémophilie*	Médicaments anticoagulants (majoration du risque hémorragique)
Bêtabloquants	• Bradycardie, hypotension, bronchospasme **CI** : *Bradycardie, asthme, syndrome de Raynaud*	Médicaments bradycardisants (risque cardiaque)
Antagonistes de la sérotonine	• Somnolence, prise de poids, atropinique **CI** : *Glaucome, Parkinson, dépression*	Dépresseurs du système nerveux central, atropiniques, IMAO

▷



Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance du traitement par le patient, en particulier la différence entre les médicaments de traitement de la crise et les médicaments de traitement de fond • Informer le patient du délai de plus de 4 semaines nécessaire pour ressentir les effets du traitement de fond (tenir un cahier de suivi de survenue des crises peut être proposé au patient) • Limiter autant que possible l'automédication sans avis préalable du corps médical
Conseil secondaire
• Éviction des facteurs déclenchants connus (stimulations sensorielles intenses, certains aliments, le stress, l'anxiété, le manque de sommeil, …) • Envisager des thérapies associées (psychothérapie, acupuncture, sophrologie, etc.)

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments antalgiques

Anti-inflammatoires	Antalgiques	Antispasmodiques
• AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens • AIS : anti-inflammatoires stéroïdiens	• Palier 1 : antalgiques non opioïdes • Paliers 2 et 3 : antalgiques opioïdes	• **Anticholinergiques** • **Non anticholinergiques**
• Inflammation : réaction de défense immunitaire non spécifique, rougeur, chaleur, douleur	• Nociception : signal d'alarme du corps, perception du signal douloureux	• Spasmes : contractions convulsives de la musculature lisse génératrices de douleur
• Cibles des anti-inflammatoires : – AINS : inhibition COX, prostaglandines – AIS : inhibition de la transcription cytokines pro-inflammatoire → Anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique, antiagrégant	• Cibles des antalgiques : – palier 1 : inhibition COX ou inconnu – paliers 2 et 3 : récepteurs opioïdes (morphiniques) → Antalgique	• Cibles des antispasmodiques : – cholinergiques : antagonisme des récepteurs à l'acétylcholine (neurotropes) – non cholinergiques : muscles lisses (musculotropes) → Antispasmodique, antalgique
Spécificités du traitement		
• Traitements symptomatiques • Forte automédication, source de risques • AINS → Antalgiques à dose non anti-inflammatoire		



Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
AINS et salicylés	• Ulcère gastrique, hémorragies, bronchoconstriction, allergie **CI** : *Ulcère, anémie, insuffisance rénale, asthme*	• AINS (ulcère, hémorragie, œdème et risque tensionnel) • AVK (risque hémorragique) • IEC, diurétiques (antagonisme sur tension artérielle et hydroélectrolytes)
AIS	• Ulcère gastrique, effet rebond, immunosuppression, déséquilibre glycémique, insuffisance surrénale, hypokaliémie, ostéoporose **CI** : *États infectieux hors indications*	• Médicaments hypokaliémants (troubles du rythme)
Antalgiques de paliers 2 et 3	• Paliers 2 et 3 : digestifs (constipation) • Palier 3 : sédation, syndrome sevrage, dépression respiratoire **CI** : *Insuffisance respiratoire, traitement buprénorphine*	• Morphinique avec buprénorphine (diminution antalgie) • Dépresseurs du système nerveux central
Antispasmodiques anticholinergiques	• Atropiniques **CI** : *Glaucome, rétention urinaire prostatique*	• Médicaments à composante atropinique (antispasmodiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques)
Antispasmodique musculotropes	**CI** : *Hypersensibilité aux constituants*	–

Médicaments					
Anti-inflammatoires		**Antalgiques**		**Antispasmodiques**	
AINS		***Palier 1***		***Anticholinergiques (Ampoules dosées)***	
Indoliques (200-400 mg/j): Sulindac	Arthrocine®	Paracétamol (500-3000 mg/j)	Doliprane®, Efferalgan®	Atropine sulfate Scopolamine	Atropine® Scoburen®
		Salicylés : Ac. acétylsalicylique (1000-3000 mg/j)	Aspégic®, Aspro®, Aspirine®		
Arylcarboxyliques *(100-2000 mg/j) :* Acide tiaprofénique* Diclofénac* Flurbiprofène Ibuprofène* Kétoprofène* Nabumétone Naproxène*	Surgam® Voltarène® Cebutid® Nurofen® Bi-Profénid® Nabucox® Apranax®	*AINS* (20-1500 mg :j) : Ac. méfénamique Diclofénac* Fénoprofène Ibuprofène* Kétoprofène* Naproxène* Parécoxib Néfopam*	Ponstyl® Voltarèndolo® Nalgésic® Advil®, Antarène® Profénid® Apranax® Dynastat® Acupan®	***Musculotropes (80-500 mg/j)*** Papavérine Phloroglucinol*	 Papavérine® Spasfon®
Oxicams (7,5-20 mg/j): Piroxicam* Ténoxicam Méloxicam*	Feldène® Tilcotil® Mobic®	***Palier 2 (150-400 mg/j)***			
		Codéine Tramadol* Dextropropoxyphène	Algisédal®, etc. Topalgic®, etc. *ex*-Di-Antalvic®		

Médicaments					
Anti-inflammatoires		**Antalgiques**		**Antispasmodiques**	
Fénamates (750-1500 mg/j) : Acide niflumique	Nifluril®	***Palier 3 (0,4-60 mg/j)***			
Inhibiteurs de COX-2 (10-400 mg/j) : Célécoxib Parécoxib	Celebrex® Dynastat®	Morphine Fentanyl* Oxycodone* Péthidine* Hydromorphone Buprénorphine*	Skenan®, Moscontin® Durogesic® Oxycontin® Péthidine Renaudin® Sophidone® Temgésic®		
AIS (0,5-1000 mg/j)					
Bétaméthasone* Dexaméthasone Méthylprednisolone Prednisolone* Prednisone*	Célestène® Dectancyl® Medrol® Solupred® Cortancyl®				



Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient (doses et intervalles de prise) afin d'anticiper sur la douleur et d'assurer l'efficacité de la couverture thérapeutique • Promouvoir l'évocation des effets secondaires afin d'en assurer la prise en charge et/ou la prévention (constipation, douleurs gastriques, etc.) • Prendre les AINS pendant les repas • Limiter autant que possible l'automédication sans avis préalable du corps médical
Conseil secondaire
• Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour ainsi que des aliments riches en fibres pour limiter la constipation (palier 3) • Envisager des thérapies associés (psychothérapie, acupuncture, sophrologie, etc.)

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments anxiolytiques, hypnotiques

Anxiété	**Troubles du sommeil (insomnie)**
Anxiété généralisée, TOC, troubles phobiques, troubles paniques Symptômes : psychologiques, physiques, comportementaux Causes : exogènes (environnementaux), endogènes (pathologiques)	Symptômes : altération du sommeil Causes : psychiatrique, psychophysiologique, médicaments, alcool, pathologies autres
Neurotransmetteurs impliqués : GABA, sérotonine, mélatonine, histamine	
Spécificités du traitement	
Anxiolytiques	Réservé aux anxiétés sévères et/ou invalidantes 12 semaines au maximum (incluant l'arrêt progressif car risque d'effet rebond) Gestion étiologique et prise en charge non pharmacologique prioritaire
Hypnotiques	Réservé aux insomnies avec trouble sévère du sommeil 4 semaines au maximum (incluant l'arrêt progressif car risque d'effet rebond)



Effets secondaires, contre-indications (CI)		Interactions	
Sédation, somnolence, tolérance, dépendance (moindre avec buspirone) **CI** : *Insuffisance respiratoire*		Benzodiazépines, carbamates, zoplicone, zolpidem	• Synergie avec les dépresseurs du système nerveux central : – alcool – barbituriques, anticonvulsivants (hydantoïnes) – neuroleptiques (phénothiazines) – tranquillisants (carbamate) Antagonisme avec la L-DOPA
Benzodiazépines, carbamates	• Somnolence, amnésie antérograde, trouble du jugement • Myorelaxation, augmentation paradoxale agressivité • Aggravation insuffisance respiratoire **CI** : *Insuffisance respiratoire, myasthénie, grossesse*		
Buspirone	• Gastralgie, vertiges	Méprobamate	• Inducteur enzymatique • Anti-H_1 et atropiniques
Zopiclone, zolpidem	• Céphalée, asthénie, rares confusions, convulsions		
Hydroxyzine	• Atropinique		
Méprobamate	• Si intoxication : aucun antidote		
Captodiame	• très bien toléré		

Médicaments								
Anxiolytiques				Cibles	Hypnotiques			
DCI		Spécialités	Pharmacologie		Pharmacologie	Spécialités	DCI	
Benzodiazépines (0,5-90 mg/j)	Diazépam* Alprazolam* Bromazépam* Clobazam Clorazépate Lorazépam* Oxazépam Nordazépam Clotiazépam Loflazépate	Valium® Xanax® Lexomil® Urbanyl® Tranxène® Témesta® Seresta® Nordaz® Vératran® Victan®	Potentialise GABA	***Récepteurs GABA***	Potentialise GABA	Havlane® Mogadon® Noctamide® Nuctalon®	Loprazolam Nitrazépam Lormétazépam Estazolam	Benzodiazépines (0,5-2 mg/j)
Prégabaline* (150-600 mg/j)		Lyrica®	Agoniste des récepteurs au GABA		Agoniste des récepteurs au GABA	Imovane®	Zopiclone* 3(3,75-7,5 mg/j	
Étifoxine (150 mg/j)		Stresam®	Potentialise GABA		Agoniste des récepteurs au GABA	Stilnox®	Zolpidem* (5-10 mg/j)	
Buspirone** (15-20 mg/j)		Buspirone Générique®	Agoniste des récepteurs 5-HT	***Récepteurs de la sérotonine***	×	×	×	

▷

Médicaments						
Anxiolytiques			**Cibles**	**Hypnotiques**		
DCI	**Spécialités**	**Pharmacologie**		**Pharmacologie**	**Spécialités**	**DCI**
Hydroxyzine* (50-100 mg/j)	Atarax®	Antagoniste des récepteurs H_1	***Récepteurs de l'histamine***	Antagoniste des récepteurs H_1	Théralène®	Alimémazine
×	×	×	***Récepteurs de la mélatonine***	Agoniste	Circadin®	Mélatonine (2 mg/j)

Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient, en particulier les heures de prise des médicament et la durée du traitement (de courte durée avec arrêt progressif) • Promouvoir l'évocation d'éventuelle dépendance/tolérance au traitement • Rappeler la possible altération de la vigilance avec vertige et somnolence qui doit amener à éviter autant que possible la conduite automobile ainsi que les activités requérant une vigilance particulière
Conseil secondaire
• Éviter les consommations d'alcool et de café • Recommander la pratique d'une activité physique régulière (devant être arrêtée au moins 3h avant l'heure du coucher)

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de l'appareil cardiovasculaire

Médicaments antihypertenseurs

Hypertension	
Description générale	• Élévation de la pression sanguine artérielle au-dessus de la valeur normale : – normotension : pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg – hypertension modérée : pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg – hypertension sévère : pression artérielle supérieure à 160/90 mmHg • Étiologie inconnue dans la plupart des cas : « hypertension essentielle » • L'hypertension est un facteur de risque des pathologies cardiovasculaires, notamment des accidents vasculaires cérébraux

Cible physiologique	Cible pharmacologique	Classe	Médicaments	
Système nerveux central	Récepteurs α_2-adrénergiques (agonistes)	Antihypertenseurs centraux (0,15-2 mg/j)	Clonidine Rilménidine*	Catapressan® Hyperium®
Cœur	Récepteurs β_1-adrénergiques	Bêtabloquants (80-400 mg/j)	Propranolol* Acébutolol*	Propranonol Générique Sectral®, etc.
Vaisseaux	Récepteur α_1-adrénergiques (antagonistes)	α_1-bloquants (1-120 mg/j)	Prazosine Urapidil*	Minipress® Médiatensyl®
	Récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (antagonistes)	ARA-II (sartans) (antagoniste du récepteur de l'angiotensine II) (4-100 mg/j)	Losartan* Candésartan	Cozaar® Kenzen®
	Signal calcique	Inhibiteurs calciques (30-240 mg/j)	Nifédipine* Nicardipine* Vérapamil* Diltiazem*	Adalate® Loxen® Isoptine® Tildiem®
	Enzyme de conversion de l'angiotensine I en II (inhibiteurs)	IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) (2,5-150 mg/j)	Captopril* Énalapril*	Lopril® Renitec®
	Rénine (inhibiteurs)	Inhibiteur de la rénine (150-300 mg/j)	Aliskiren	Rasilez®



▷

Cible physiologique	Cible pharmacologique	Classe	Médicaments	
Eau et électrolytes	***Diurétiques de l'anse***			
	Cotransporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$	Diurétiques (1-160 mg/j)	Furosémide* Pirétanide Bumétanide	Lasilix® Eurelix® Burinex®
	Diurétiques thiazidiques			
	Cotransporteur Na^+/Cl^-	Diurétiques (6,25-25 mg/j)	Hydrochloro-thiazide	Esidrex®
	Diurétiques d'épargne potassique			
	Antagonistes de l'aldostérone	Diurétiques (5-150 mg/j)	Spironolac-tone* Amiloride* Triamtérène	Aldactone® Modamide® Isobar® Prestol®

Spécificités du traitement

- Les protocoles de traitement utilisent souvent une bithérapie (un diurétique et une autre molécule)
- Objectifs du traitement :
  - maintien de la pression artérielle à une valeur inférieure à 140/90 mmHg
  - réduire l'incidence des accidents vasculaires cérébraux

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Antihypertenseurs centraux	• Atropinique **CI** : *Bradyarythmie, dépression*	• Antiarythmiques I, III, IV • Inhibiteurs calciques, bêtabloquants
Bêtabloquants	• Bradycardie, bronchospasme, syndrome de Raynaud **CI** : *Asthme, syndrome de Raynaud*	• Médicaments bradycardisants • Sultopride (bradycardie)
Inhibiteurs calciques	• Bradycardie (diltiazem, vérapamil) ou tachycardie (nifédipine, nicardipine, etc.), hypotension, œdème **CI** : *Hypotension sévère, infarctus (<1 mois), angor instable*	• Diltiazem (hypotension sévère)
Alphabloquants	• Hypotension, œdème périphérique **CI** : *Insuffisance cardiaque*	• Médicaments hypotenseurs • Inhibiteurs calciques • Antidépresseurs • Neuroleptiques

▷

Classe		**Effets secondaires, contre-indications (CI)**	**Interactions**
IEC		• Hypotension, toux, insuffisance rénale **CI** : *Insuffisance rénale, femme enceinte*	• AINS
ARA-II (sartans)		• Hypotension, toux **CI** : *Femme enceinte*	• IEC, AINS, diurétiques d'épargne potassique K^+ (distaux)
Diurétiques	Anse	• Hypotension, hypo-Na^+/K^+, hypovolémie, insuffisance rénale, ototoxicité	• Inhibition de l'excrétion du lithium • Les AINS altèrent l'effet des diurétiques
	Thiazidique	• Hypotension, hypo-Na^+/K^+, hypovolémie, insuffisance rénale, hyperuricémie	
	Épargne (distaux)	• Hypotension, acidose, troubles endocriniens **CI** : *Femme enceinte, hypovolémie*	

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient, en particulier les heures de prise des médicaments car le traitement au long cours est source d'inobservance
- Rappeler au patient de vérifier sa tension artérielle régulièrement auprès d'un professionnel de santé ainsi que sa fonction cardiaque
- Rappeler au patient la nécessité d'un bilan sanguin cardiométabolique régulier
- Promouvoir l'évocation des effets secondaires gênants potentiels (hypotension orthostatique)

Conseil secondaire

- Adopter une régime alimentaire équilibré limitant ou diminuant tout excès de poids corporel
- Limiter la consommation de sel
- Éviter les consommations d'alcool et de tabac
- Recommander la pratique d'une activité physique d'endurance régulière et modérée après avis médical

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments des cardiopathies

Cardiopathies	
Description générale	• Arythmies : troubles du rythme cardiaque (fréquence, force de contraction, etc.) • Insuffisance coronarienne : défaut d'irrigation du myocarde induisant l'angine de poitrine • Insuffisance cardiaque : congestive ou restrictive ou hypertrophique ou obstructive

Médicaments					
Arythmie	Antiaryth-miques	I	Blocage des canaux sodiques (100-600 mg/j)	Disopyra-mide Flécaïnide*	Rythmo-dan® Flécaïne®
		II	Bêtabloquants (40-320 mg/j)	Propranolol* Sotalol*	Propranolol Générique® Sotalex®
		III	↑ Durée du potentiel d'action (600 mg/j)	Amiodarone	Cordarone®
		IV	Inhibiteur calcique (120-240 mg/j)	Vérapamil*	Isoptine®
		Digitaliques	Cardiotonique (120-250 µg/j)	Digoxine	Digoxine®
Insuffisance coronarienne Anti-angoreux	Bêtabloquants		Signal adréner-gique b (80-400 mg/j)	Propranolol* Acébutolol*	Propranolol Générique® Sectral®
	Inhibiteurs calciques		Signal calcique (30-240 mg/j)	Nifédipine* Vérapamil* Amlodipine	Adalate® Isoptine® Amlor®
	Dérivés nitrés		Donneur de NO (5-80 mg/j)	Isosorbide* Trinitrine	Risordan® Nitriderm®
	Autres		Donneur de NO et mécanismes mal connu (3-60 mg/j	Molsido-mine* Trimétazi-dine*	Corvasal® Vastarel®



Médicaments				
Insuffisance cardiaque	ARA-II (sartans)	(40-80 mg/j	Valsartan*	Tareg®
	IEC	(25-150 mg/j)	Captopril*	Lopril®
	Alphabloquants	(1-20 mg/j)	Prazosine	Minipress®
	Bêtabloquants	(10 mg/j)	Bisoprolol*	Cardensiel®
	Dérivés nitrés	(40-60 mg/j)	Isosorbide*	Monicor®
	Digitaliques	(120-250 µg/j)	Digitaline	Digoxine®
	Diurétiques	Voir section Diurétiques et hypertension	Anse, thiazidiques, épargne potassique	
	Autres (insuffisance aiguë) (0,37-158 µg/kg/min)	Dopamine Milrinone	Dopamine® Corotrope® (inhibiteur de PDE)	

Classes		**Effets secondaires, contre-indications (CI)**	**Interactions**
Amiodarone		• Bradycardie, nausée, photosensibilisation **CI** : *Antiarythmiques I, III, IV*	Antiarythmiques I, III, IV (troubles de la conduction)
Antiarythmiques	I	• Troubles du rythme, atropinique, inotrope (–)	–
	II	Voir Bêtabloquants	
	III	Voir Amiodarone	
	IV	Voir Inhibiteurs calciques	
Digitaliques		• Troubles du rythme, nausées **CI** : *Hypokaliémie*	Diurétiques (amplifie l'effet digitalique)
Autres (insuffisance aiguë), dopamine		• Troubles du rythme **CI** : *Obstruction mécanique éjection, remplissage*	Antidépresseurs, IMAO, anesthésique volatil



Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient, en particulier les heures de prise des médicaments car le traitement au long cours est source d'inobservance • Rappeler au patient de faire contrôler sa fonction cardiaque et mesurer sa pression artérielle régulièrement par un professionnel de santé (médecin) • Rappeler au patient la nécessité d'un bilan sanguin cardiométabolique régulier • Promouvoir l'évocation des effets secondaires gênants potentiels (hypotension orthostatique, fatigue, vertiges, etc.) • Recommander au patient angoreux d'être toujours porteur d'un médicament de type dérivé nitré en cas de crise
Conseil secondaire
• Adopter un régime alimentaire équilibré réduisant tout excès de poids corporel • Limiter la consommation de sel • Éviter la consommation d'alcool et de tabac • Recommander la pratique d'une activité physique d'endurance régulière et modérée après avis médical

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments hypolipémiants

Dyslipidémies, Hyperlipidémies	
Description générale	• Anomalies des taux des lipides sanguins (triglycérides et cholestérol) et des lipoprotéines • Facteurs de risque avérés des pathologies cardiovasculaires • « Bon cholestérol » = HDL, « Mauvais cholestérol » = LDL
Cibles pharmacologiques	• Diminution des lipides en influençant leur synthèse, leur résorption, leur catabolisme

Médicaments hypolipémiants			
	Classe, DCI	**Spécialités**	**Mécanisme**
Cholestérol	***Statines (5-80 mg/j)***		
	Atorvastatine* Fluvastatine* Pravastatine* Rosuvastatine Simvastatine*	Tahor® Lescol®, Fractal® Elisor®, Vasten® Crestor® Zocor®, Lodales®	Inhibiteurs de synthèse Inhibe l'HMG-CoA réductase
	Résines (4-16 g/j)		
	Cholestyramine	Questran®	Activateur indirect du catabolisme (en diminuant le taux hépatique des acides biliaires)
	Inhibiteur de l'absorption (10 mg/j)		
	Ezétimibe	Ezetrol®	Inhibiteur de résorption intestinale du cholestérol
Complexe	***Fibrates (100-900 mg/j)***		
	Bézafibrate Fénofibrate* Ciprofibrate* Gemfibrozil	Béfizal® Lipanthyl® Lipanor® Lipur®	Activateur du récepteur nucléaire PPAR (Peroxysome Proliferator-Activated Receptor)

Spécificités du traitement		
• Valeurs normales : – LDL-chol. < 1,6 g/l – HDL-chol. > 0,4 g/l • Valeurs pathologiques : – LDL-chol. > 1,6 g/l	• Facteurs de risque : – plus de 50 ans, antécédents familiaux – tabagisme, diabète, hypertension, obésité, sédentarité	• Mesures hygiéno-diététiques • Décision thérapeutique si combinaison de : facteurs de risque, pathologie et perturbation biochimique • Efficacité maximale du traitement après 4 semaines



▷

Effets secondaires, contre-indications (CI)		Interactions	
Statines, fibrates	• Toxicité hépatique • Toxicité musculaire (myalgies, rhabdomyolyse) **CI** : *Affection hépatique*	Statines	• Inhibiteur du catabolisme des statines : fibrates, conazoles, macrolides (toxicité musculaire)
Cholestyramine	• Constipation, ballonnement **CI** : *Affection hépatique*	Fibrates	• Statines (toxicité musculaire) • Antivitamine K (potentialisation)
Ezétimibe	• Bien toléré **CI** : *Affection hépatique*	Cholestyramine	• Diminue la résorption intestinale des médicaments
Ac. nicotinique	• Bouffées vasomotrices **CI** : *Affection hépatique*	Ac. nicotinique	• Statines (toxicité musculaire)

Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient au regard de la prévention des complications cardiovasculaires visée • Rappeler au patient la nécessité d'un bilan sanguin lipidique, cardiométabolique et hépatique régulier afin de vérifier l'efficacité et la tolérance du traitement • Susciter l'évocation des effets secondaires (douleurs musculaires, etc.) • Rappeler au patient de vérifier sa tension artérielle régulièrement auprès d'un professionnel de santé • Éviter l'automédication à base de levure de riz rouge sans l'avis du médecin ou du pharmacien
Conseil secondaire
• Adopter un régime alimentaire équilibré limitant ou diminuant tout excès de poids corporel • Limiter la consommation de sel • Éviter la consommation d'alcool et de tabac • Recommander la pratique d'une activité physique d'endurance régulière et modérée après avis médical

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments antithrombotiques

Thrombose	
Description générale	• Thrombose : formation d'un thrombus/caillot dans le lit cardiovasculaire • Intérêt dans la prévention et le traitement des : – thromboses veineuses, associées au risque d'embolies, notamment pulmonaires – thromboses artérielles, associées au risque d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux
Cibles pharmacologiques	• Les facteurs de la coagulation • Les facteurs de l'agrégation plaquettaire • Le thrombus (sa fibrine)

Médicaments antithrombotiques			
	Classe, DCI	**Spécialités**	**Mécanisme**
Anticoagulants	***Voie orale : antivitamine K (1-20 mg/j)***		
	Coumariniques : Acénocoumarol Warfarine	 Sintrom® Coumadine®	Antagonistes de la vitamine K Inhibition indirecte de la synthèse des facteurs de coagulation
	Dérivés de l'indanedione : Fluindione	 Préviscan®	
	Voie injectable : héparines		
	Héparines non fractionnées: H. calcique (150-500 UI/kg/j) H. sodique (12-18 UI/kg/h)	 Calciparine® Héparine Choay®	Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur X
	Héparines de bas poids moléculaire (200-10000 UI/j) : Daltéparine Enoxaparine Nadroparine Tinzaparine	 Fragmine® Lovenox® Fraxiparine® Innohep®	
	Inhibiteurs directs du facteur X (10 mg/j)		
	Rivaroxaban	Xarelto®	Inhibiteur direct du facteur X
	Inhibiteurs indirects de thrombine (2,5-10 mg/j)		
	Fondaparinux	Arixtra®	Inhibiteur indirect de la thrombine
	Inhibiteurs directs de thrombine		
	Bivalirudine (1,75 mg/kg/h) Dabigatran (220-300 mg/j)	Angiox® Pradaxa®	Inhibiteurs directs de la thrombine



Médicaments antithrombotiques			
	Classe, DCI	**Spécialités**	**Mécanisme**
Antiagrégants plaquettaires	***Voie orale***		
	Ac. acétylsalicylique* (160-300 mg/j)	Kardégic®	AINS inhibiteur de la COX
	Flurbiprofène (100 mg/j)	Cebutid®	AINS inhibiteur de la COX
	Clopidogrel (75 mg/j)*	Plavix®	Inhibe la fixation de l'ADP
	Dipyridamole (150 mg/j)	Cléridium®	Inhibiteur de la recapture de l'ADP
	Voie injectable (Voir Protocoles posologiques RCP)		
	Ac. acétylsalicylique (250-500 mg en administration unique)	Kardégic®	
	Abciximab	Reopro®	Anticorps anti-récepteur GPII/III
	Eptifibatide	Integrilin®	Antagoniste du récepteur GPII/III
	Tirofiban*	Agrastat®	Antagoniste du récepteur GPII/III
Thrombolytiques	Altéplase Rétéplase Ténectéplase Urokinase	Actilyse® Rapilysine® Metalyse® Actosolv®	Induisent la transformation du plasminogène en plasmine au niveau du thrombus

Spécificités du traitement
• Les traitements antithrombotiques doivent être réalisés sous surveillance de l'hémostase

Effets secondaires, contre-indications (CI)		**Interactions**	
• Effet secondaire commun : hémorragie **CI** : *Hypersensibilité, risque hémorragique*		• Interactions communes : antithrombotiques entre eux	
Antivitamine K	• Réaction immunoallergique **CI** : *Grossesse*	Antivitamine K	• Miconazole, salicylés, phénylbutazone • Interaction avec l'ostéocalcine (tératogène)
Héparine	• Thrombopénie **CI** : *Thrombopénie*		



Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• S'assurer de la bonne compréhension et de la stricte observance (doses et heures de prise, sans doubler les doses en cas d'oubli) du traitement par le patient qui doit être autant que possible impliqué dans sa prise en charge • Rappeler au patient la nécessité de la surveillance de ses constantes biologiques ainsi que de son hémostase au regard des risques liés à ce type de traitement • Informer le patient de la nécessité d'informer le médecin et le pharmacien de tout saignement inhabituel (même minime) ainsi que de toute mofication de l'état de santé (pathologies intercurrentes, etc.) ou de non-tolérance du traitement • Éviter toute automédication sans un avis médical préalable (en particulier avec les AINS)
Conseil secondaire
• Toujours informer les praticiens de santé (ne suivant pas le patient) de la prise de traitement modifiant l'hémostase • Limiter autant que possible l'exposition à des situations à risque de blessures • Adopter un régime alimentaire équilibré sans variations importantes et limitant la consommation d'aliments riches en vitamine K (notamment pour les patients sous AVK) • Un carnet de suivi pour les patients sous AVK est disponible sur le site de l'ANSM

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments à visée métabolique

Médicaments du diabète sucré

Diabète sucré	
Description générale	• Deux types de diabète : – diabète insulinodépendant, ou diabète de type 1 – diabète non insulinodépendant, ou diabète de type 2 • Base physiopathologique : – hyperglycémie, insulinorésistance, intolérance au glucose, altération de la sécrétion d'insuline – complications micro- et macroangiopathiques
Cibles pharmacologiques	• Suppléer l'insuline endogène sur ses récepteurs • Augmentation de l'insulinosécrétion • Diminution de l'insulinorésistance • Absorption intestinale du glucose (inhibition)

Médicaments			Pharmacologie
Classe, DCI		Spécialités	Cible, mécanisme d'action
Substitution de l'insuline endogène	*Insulines* (Adaptation posologique) : À action rapide À action intermédiaire À action lente	Nombreuses spécialités injectables	Agoniste du récepteur de l'insuline
Insulino-sécréteur	*Sulfamides hypoglycémiants (1-500 mg/j)* : Carbutamide Glibenclamide* Gliclazide Glimépiride* Glipizide*	Glucidoral® Daonil® Diamicron® Amarel® Minidiab®, Glibénèse®	Fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants des cellules β insulinosécrétrices
	Glinides (1,5-16 mg/j) : Répaglinide*	Novonorm®	
	Inhibiteurs de DPP4 (100 mg/j) : Sitagliptine	Januvia®, Xelevia®	Inhibition de DPP4 Augmentation des GLP1 et GIP
	Analogues du GLP1 (10-20 µg/j) : Exénatide	Byetta®	Agoniste du récepteur du GLP1
Insulino-sensibilisants	*Biguanide (1000-3000 mg/j)* : Metformine*	Glucophage®, Stagid®	Augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques



Médicaments			**Pharmacologie**
Classe, DCI		**Spécialités**	**Cible, mécanisme d'action**
Inhibition de l'absorption du glucose	*Inhibiteurs d'α-glucosidase (150-300 mg/j)* : Acarbose* Miglitol	Glucor® Diastabol®	Inhibition des α-glucosidases intestinales avec diminution de la résorption des glucides
Spécificités du traitement			
• Traitement à long terme • Le traitement du diabète insulinodépendant se limite à l'insuline (thérapeutique de substitution) • Le traitement du diabète non insulinodépendant peut inclure antidiabétiques et insuline (requise lors des stades avancés de la pathologie)			

Classe	**Effets secondaires, contre-indications (CI)**	**Interactions**
Insulines	• Hypoglycémie, réaction au point d'injection **CI** : *Hypoglycémie, hypersensibilité*	• Antidiabétiques, IMAO, bêtabloquants, IEC • Contraceptifs oraux, glucocorticoïdes, danazol
Sulfamides hypoglycémiants	• Hypoglycémie, troubles digestifs, troubles sanguins **CI** : *Diabète insulinodépendant, hypoglycémie, hypersensibilité*	• Miconazole, phénylbutazone, bêtabloquants, IEC, danazol
Glinides	• Hypoglycémie, troubles digestifs **CI** : *Diabète insulinodépendant, acidocétose diabétique*	• Inducteurs enzymatiques (rifampicine, kétoconazole, gemfibrozil) • IEC, bêtabloquants, IMAO, AINS
IDPP4	• Hypoglycémie, troubles digestifs **CI** : *Diabète insulinodépendant, hypersensibilité*	• Risque faible d'interactions
Analogues GLP1	• Hypoglycémie, troubles digestifs **CI** : *Hypersensibilité*	• Diminution du taux de résorption d'autres médicaments
Biguanides	• Acidose lactique, troubles digestifs **CI** : *Acidocétose, insuffisance rénale ou hépatique*	• Alcool, produits de contraste iodés
Inhibiteurs de l'α-glucosidase	• Troubles digestifs, troubles hépatobilaires	



Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient pour assurer le contrôle de la glycémie et la prévention des complications à long terme • Rappeler les conseils pour une autosurveillance glycémique optimale • Rappeler la nécessité d'un bilan biologique régulier • Connaître les symptômes d'hypoglycémie/hyperglycémie
Modalités de conservaton et d'injection de l'insuline
Conseil secondaire
• Tenir un cahier de suivi glycémique, alimentaire et du poids corporel • Pratique régulière et modérée du sport • Porter une carte de diabétique

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de l'obésité

Obésité	
Description générale	• Excès de masse adipeuse ayant des conséquences sur la santé • Évaluation par l'IMC (indice de masse corporelle) • Obésité gynoïde ou androïde (centrale) • Complications cardiovasculaires et métaboliques (diabète, syndrome métabolique)
Cibles pharmacologiques	• Lipase gastro-intestinale • Réplétion gastrique, lipolyse locale, micronutrition

Médicaments			**Pharmacologie Cible, mécanisme d'action**
Classe, DCI		**Spécialités**	
Action périphérique	Orlistat* (360 mg/j)	Xenical®	Inhibiteur des lipases gastro-intestinales
Autres traitements	Caféine	Percutaféine®	Lipolytique local

Spécificités du traitement

- Prise en charge pharmacothérapeutique et non pharmacothérapeutique (régime alimentaire et exercice physique)
- Le traitement de l'obésité permet de limiter les complications : hypertension artérielle, diabète, pathologies cardiaques, cancer

DCI	**Effets secondaires, contre-indications (CI)**	**Interactions**
Orlistat	• Troubles gastro-intestinaux **CI** : *Hypersensibilité, cholestase, toxicité hépatique, syndrome de malabsorption chronique*	• Éviter l'administration simultanée d'acarbose • Risque de diminution de la résorption de médicaments (ciclosporine, AVK, amiodarone) et des vitamines A, D, E, K

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- En cas de non-prise d'un repas, ne pas prendre d'orlistat
- Arrêter le traitement, après avis du médecin, en cas d'absence de perte de poids

Conseil secondaire

- Régime alimentaire strict notamment riche en fruits et légumes
- Pratiquer une activité physique modérée après avis médical

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments des dysthyroïdies

Dysthyroïdies	
Description générale	• Hormones thyroïdiennes : – T3 (tri-iodothyronine) – T4 (thyroxine, ou tétra-iodothyronine) • Deux types de dysthyroïdie : – hypothyroïdies (insuffisance de synthèse des hormones thyroïdiennes, à l'exception de la thyrocalcitonine) – hyperthyroïdies (excès de synthèse des hormones thyroïdiennes) • Origine : hypothalamique, hypophysaire ou thyroïdienne • Symptomatologies opposées : – hypothyroïdie : ralentissement métabolique, fatigue, frilosité, gain de poids, anorexie, peau sèche, bradycardie – hyperthyroïdie : accélération du métabolisme, nervosité, thermophobie, sudation, perte de poids, appétit accru, tachycardie
Cibles pharmacologiques	• Hormone thyroïdienne : récepteur TR intracellulaire Antithyroïdiens

Médicaments			**Pharmacologie**
Classe, DCI		**Spécialités**	**Cible, mécanisme d'action**
Hormones thyroïdiennes	L-iothyronine LT3 (75 µg/j) Lévothyroxine LT4 (25-200 µg/j)* LT3 + LT4 (Adaptation posologique) Tiratricol (0,70-1,75 mg/j)	Cynomel® Lévothyrox® Euthyral® Teatrois®	Agonistes des récepteurs aux hormones thyroïdiennes
Antithyroïdiens	*Thiouraciles* : Benzylthio-uracile (100 mg/j) Propylthio-uracile (300-450 MG/J)	 Basdène® Propylex®	Inhibiteurs de la synthèse des hormones thyroïdiennes
	Imidazolés soufrés : Carbimazole (5-20 mg/j)	 Néo-Mercazole®	

Spécificités du traitement
• Hypothyroïdie : pharmacothérapie de substitution de l'hormone déficiente • Hyperthyroïdie : pharmacothérapie de limitation de la production d'hormone • Suivie biologique du traitement des dysthyroïdies (dosages hormonaux, formule sanguine, surveillance cardiaque)

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Hormones thyroïdiennes	• Aggravation des cardiopathies ischémiques, troubles du rythme **CI** : *Hypersensibilité, hyperthyroïdie, cardiopathie décompensée*	• Anticoagulants oraux (risque hémorragique) • Inducteurs enzymatiques (risque d'hypothyroïdie)
Antithyroïdiens	• Rechute hyperthyroïdienne, agranulocytose, allergies **CI** : *Cancer thyroïdien, affection hématologique*	• Benzylthio-uracile : potentialisation par les sulfamides hypoglycémiants, les hydantoïnes et l'iode





Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient pour assurer la prévention des complications à long terme • Rappeler la nécessité d'un suivi biologique régulier • Promouvoir la connaissance des symptômes d'hyper- et d'hypothyroidie en cas de dosage inadapté • Mettre en garde contre les risques d'interaction médicamenteuse (produits iodés, etc.)
Conseil secondaire
Hyperthyroidie : • Veiller à des apports alimentaires appropriés en calcium • Limiter les apports en sel (iode) ainsi que la consommation de café et de thé • Eviter le tabac • Faire des siestes si cela s'avère nécessaire • Avoir une activité physique d'intensité modérée (marche à pieds, natation) sans effort intense Hypothyroidie : • Limiter la prise de poids en adoptant un régime alimentaire peu calorique tout en conservant l'équilibre nutritionnel des repas • Favoriser les apports en oligoéléments tels que iode, sélénium et zinc dans le cadre d'une alimentation équilibrée • En cas de traitement, prendre les médicaments à distance de la consommation de certain aliments (lait, boisson au soja, ...)

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de l'appareil respiratoire

Médicaments de l'asthme

Asthme	
Description générale	• Maladie respiratoire chronique, avec inflammation et hyperactivité bronchique se manifestant sous forme de crises séparées par des périodes de respiration normale • Causes génétiques associées à des facteurs environnementaux • Symptômes : dyspnée paroxystique, obstruction des voies respiratoires et toux non productive, en attendant les « crachats perlés de Laennec »
Cibles pharmacologiques	• Récepteurs : β-adrénergique, cholinergique muscarinique, leucotriène, adénosine • Signalisation de l'adénosine, expression génique pro-inflammatoire • Mastocytes, IgE

	Médicaments		Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
	Classe, DCI	Spécialités	
Bronchodilatateurs	***β-mimétiques (12-500 µg/j)***		
	Salbutamol* Terbutaline* Formotérol* Salmétérol Bambutérol	Ventoline®, etc. Bricanyl®, etc. Formoair®, etc. Serevent® Oxéol®	Agonistes β_2-adrénergiques
	Anticholinergiques (10-160 µg/j)		
	Ipratropium Protropium	Atrovent® Spiriva®	Antagonistes cholinergiques muscariniques
	Xanthines		
	Théophylline (8-12 mg/kg/j), aminophylline Bamifylline (600-900 mg/j)	Dilatrane® , Théostat® Trentadil®	Antagonistes de l'adénosine
	Corticoïdes (Adaptation posologique)		
Anti-inflammatoires	AIS systémiques Béclométasone Budésonide*	Voir paragraphe spécifique Bécotide®, etc. Pulmicort®, etc.	Anti-inflammatoires, anti-allergiques : action intranucléaire, phospholipase A2, acide arachidonique, prostaglandines-leucotriènes



▷

Médicaments		Pharmacologie
Classe, DCI	Spécialités	Cible, mécanisme d'action
Antileucotriènes (10 mg/j)		
Montelukast*	Singulair®	Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes
Chromones (60-80 mg/j)		
Cromoglycate	Lomudal®	Inhibiteur de la dégranulation des mastocytes
Anticorps monoclonaux (75-600 mg/j)		
Omalizumab	Xolair®	Antiallergique par anticorps anti-IgE

Spécificités du traitement

- Pas de guérison de l'asthme → traitement chronique non curatif visant à améliorer la qualité de vie du patient
- Objectif du traitement : réduire la fréquence et l'intensité des crises avec deux types de médicaments :
  - médicaments de la crise (bronchodilatateurs à action rapide)
  - médicaments de fond (bronchodilatateurs à action lente et les autres médicaments)

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
béta-mimétiques	• Tachycardie, sueurs, tremblements **CI** : *Allergie, intolérance*	Antidépresseurs, neuroleptiques (troubles cardiaques), médicaments sympathomimétiques, antidiabétiques, halothane
Anticholinergiques	• Sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie **CI** : *Hypersensibilité, glaucome*	Médicaments à composante atropinique
Xanthines	• Tachycardie, nausées, céphalées, insomnie, douleurs épigastriques **CI** : *Intolérance, porphyrie*	Certaines quinolones antibiotiques inhibent le catabolisme
Anti-leucotriènes	• Douleurs abdominales, céphalées **CI** : *Hypersensibilité*	Traitements antiparasitaires (perdent de leur efficacité)
Corticoïdes inhalés	• Candidose oropharyngée, effets systémiques minimes **CI** : *Intolérance*	
Anticorps	• Fièvre, maux de tête, douleurs abdominales **CI** : *Hypersensibilité, syndrome d'hyperglobulinémie E*	

▷



Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement par le patient car le traitement est à long terme en vue de réduire fréquence, durée et intensité des crises • Indiquer que le traitement est fonction du stade pathologique respiratoire • Rappeler la procédure d'utilisation des dispositifs médicaux d'administration des médicaments par voie inhalée • Promouvoir la tenue d'un cahier de suivi des difficultés respiratoires et de leur contexte • Promouvoir l'évocation des effets secondaires pour une meilleure prise en charge • Éviter toute automédication sans avis médical préalable
Conseil secondaire
• Éviction des facteurs inducteurs des difficultés respiratoires (arrêt du tabac, etc.) et adaptation de l'environnement du patient • Pratique d'une activité physique compatible avec les capacités respiratoires du patient après avis médical

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de l'appareil ostéoarticulaire (rhumatologie)

Médicaments de l'arthrose

Arthrose	
Description générale	• Maladie articulaire chronique (arthropathie) caractérisée par une dégradation des cartilages articulaires (gonarthrose pour le genou et arthrose digitale pour les extrémités, coxarthrose pour la hanche) • Symptômes : douleurs mécaniques, raideurs articulaires, handicap fonctionnel • Pathologie d'évolution lente
Cibles pharmacologiques	• Articulaires

Médicaments			**Pharmacologie Cible, mécanisme d'action**
Classe, DCI		**Spécialités**	
Traitement symptomatique	***Antalgiques et anti-inflammatoires***		
	Paracétamol* (1000-3000 mg/j)	Doliprane®, Efferalganmed®	Inhibition COX-3 centrale ?
	AINS	Voir paragraphe spécifique	
	Antiarthrosiques lents		
	Chondroïtine sulfate (1000-1200 mg/j)	Chondrosulf® Structum®	Inhibiteur de l'élastase (inhibition de la dégradation du cartilage)
	Diacéréine* (50-100 mg/j)	ART50®, Zondar®	Effets anti-inflammatoires
	Glucosamine (1250 mg/j)	Voltaflex®	Inconnu
	Hyaluronate (20 mg/semaine)	Hyalgan®	Métabolisme articulaire
	Insaponifiable avocat/soja (1 gel./j)	Piascledine®	Visée trophique
Traitement d'appoint	Bromélaïne (9 comp./j	Extranase®	Enzymothérapie antiœdémateuse

Spécificités du traitement
• L'arthrose est un processus irréversible • Le traitement vise à améliorer les conditions de vie du patient et à ralentir la pathologie • D'autres médicaments peuvent être utilisés : les AIS et les antalgiques de palier 2



▷

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Paracétamol	• Bien toléré **CI** : *Insuffisance hépatocellulaire*	• Anticoagulants oraux
Glucosamine	• Maux de tête, fatigue, douleurs abdominales **CI** : *Allergie aux crustacés*	• Anticoagulants coumariniques
Chondroïtine	• Érythème cutané, urticaire **CI** : *Allergie à la chondroïtine*	
Diacéréine	• Diarrhée, éruption cutanée, troubles hépatiques cytolytiques **CI** : *Hypersensibilité, colopathie inflammatoire, syndrome occlusif*	
Hyaluronate	• Douleur au point d'injection **CI** : *Hypersensibilité*	
Bromélaïne	• Réactions d'hypersensibilité **CI** : *Hypersensibilité*	

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Insister sur l'importance de la régularité de prise des médicaments pour la continuité de soulagement
- Voir Conseils pour les antalgiques
- Promouvoir la connaissance de son arthrose (auto-observation) et des douleurs associées afin de mieux les gérer
- Prise de conscience de l'action lente des anti-arthrosiques

Conseil secondaire

- Inviter le patient à réduire son poids corporel si nécessaire ou à éviter toute surcharge pondérale
- Suggérer kinésithérapie, balnéothérapie, thalassothérapie, acupuncture, relaxation
- Pratique d'une activité physique (marche, natation, musculation de renforcement des articulations affectées) compatible avec les capacités du patient après avis médical

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de l'ostéoporose

Ostéoporose	
Description générale	• Pathologie caractérisée par une diminution de la masse osseuse avec déminéralisation et altération de la micro-architecture du tissu osseux • Augmentation du risque de fracture • Activité des ostéoclastes (production du tissu osseux) inférieure à l'activité des ostéoclastes (résorption du tissu osseux) • Symptômes : asymptomatique, réduction de taille avec l'âge, fractures
Cibles pharmacologiques	• Récepteurs hormonaux (thyroïdiens et œstroprogestatifs) • Cellules osseuses et métabolisme osseux (ostéoclastes et ostéoblastes)

	Médicaments		Pharmacologie Cibles, mécanisme d'action
	Classe, DCI	Spécialités	
Hormonothérapie	***Thyroïde, parathyroïde***		
Hormonothérapie	Calcitonine* (100 UI/j)	Cadens®, Calsyn®, etc.	Inhibition hormonale des ostéoclastes (résorption osseuse)
Hormonothérapie	Tériparatide (20 µg/j)	Forsteo®	Stimulation hormonale des ostéoblastes (production osseuse)
Hormonothérapie	***Œstroprogestatifs***		
Hormonothérapie	Œstroprogestatifs (adaptation posologique)	Activelle®, Divina®, etc.	Substitution hormonale post-ménopausique (récepteurs œstroprogestatifs)
Métabolisme osseux	***Bisphosphonates (5-10 mg/j ou 4-150 mg/mois selon les spécialités)***		
Métabolisme osseux	Acide alendronique* Acide ibandronique Acide risédronique* Acide zolédronique*	Fosamax® Bonviva® Actonel® Aclasta®	Inhibition des ostéoclastes (inhibition de la résorption osseuse)
Métabolisme osseux	***Autres***		
Métabolisme osseux	Raloxifène (60 mg/j)*	Evista®	Rééquilibrage ostéoclaste/ostéoblaste
Métabolisme osseux	Strontium (2000 mg/j)	Protelos®	Modulateur du récepteur aux œstrogènes
Métabolisme osseux	Dénosumab (60 mg/6 mois)	Prolia®	Anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes



▷ **Spécificités du traitement**

- L'objectif du traitement est d'éviter la survenue des fractures liées à la pathologie

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Calcitonine	• Nausée, vomissement, diarrhée, bouffées vasomotrices **CI** : *Hypersensibilité, hypocalcémie*	• Bisphosphonate (hypocalcémie), digitalique et inhibiteurs calciques (adaptation posologique)
Hormones parathyroïdiennes	• Nausées, douleurs dans les membres, céphalées **CI** : *Hypersensibilité, hypercalcémie*	• Tériparatide : digitaliques (précaution d'emploi)
Hormones œstroprogestatives	• Risques vasculaires et thromboemboliques **CI** : *Antécédents thromboemboliques, trouble du métabolisme des lipides, hypertension*	• Inactivation par les inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénytoïne, rifampicine, etc.)
Raloxifène	• Bouffées de chaleur, accidents thromboemboliques, crampe **CI** : *Hypersensibilité, antécédents thromboemboliques*	• Cholestyramine (diminution de la résorption du raloxifène)
Bisphosphonates	• Dysphagie, œsophagite, douleurs abdominales **CI** : *Hypersensibilité, pathologie œsophagienne*	
Strontium	• Nausée, diarrhée, céphalées, troubles de la conscience **CI** : *Hypersensibilité, phénylcétonurie*	
Dénosumab	• Constipation, éruption cutanée, sciatique, infection urinaire et respiratoire **CI** : *Insuffisance rénale sévère*	

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Favoriser compréhension et observance stricte du traitement dans le cadre notamment de la prévention des risques fractures

Conseil secondaire

- Adapter le mode de vie pour limiter les risques de fracture (attention notamment aux patients traités par benzodiazépines)
- Maintenir des apports calciques alimentaires ainsi qu'une exposition quotidienne raisonnable au soleil
- Arrêter tabac et limiter la caféine (car elle augmente la calciurèse)
- Pratiquer une activité physique avec mise en charge (marche, musculation) compatible avec l'état de santé du patient après avis médical

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de la maladie de Paget

Maladie de Paget	
Description générale	• Hypertrophie et déformation de diaphyses osseuses cohabitant avec des régions normales • Remaniement osseux par ostéolyse accrue partiellement compensée par une ostéogenèse avec remodelage osseux anarchique, hypercalcification et fragilité des os • Symptômes : douleurs osseuses, fissures et fractures, complications articulaires (arthrose) et neurologiques (céphalées)
Cibles pharmacologiques	• Récepteurs à la calcitonine des ostéoclastes • Cellules osseuses : ostéoclastes

Médicaments			Pharmacologie
	Classe, DCI	**Spécialités**	**Cible, mécanisme d'action**
Hormonothérapie	***Parathyroïde, thyroïde***		
	Calcitonine* (100 UI/j avec adaptation posologique)	Cadens®, Calsyn®, etc.	Inhibition hormonale des ostéoclastes (résorption osseuse)
Métabolisme osseux	***Bisphosphonates***		
	Acide risédronique (5 mg/j) Acide zolédronique* (4 mg IV/mois) Acide pamidronique Acide tiludronique	Actonel® Aclasta® Ostepam® Skelid	Inhibition des ostéoclastes (inhibition de la résorption osseuse)

Spécificités du traitement

- Pathologie bénigne souvent asymptomatique
- Objectif du traitement : limiter les douleurs et les complications

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Calcitonine	• Nausées, vomissements, diarrhées, bouffées vasomotrices **CI** : *Hypersensibilité, hypocalcémie*	Bisphosphonates (hypocalcémie), digitaliques et inhibiteurs calciques (adaptation posologique)
Bisphosphonates	• Dysphagie, œsophagite, douleurs abdominales **CI** : *Hypersensibilité, pathologie œsophagienne*	





Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement afin de limiter les complications (auditives, cardiovasculaires, osseuses, etc.) • Rappeler la nécessité des bilans biologiques d'évaluation des marqueurs d'activité osseuse • Inciter le patient à évoquer toute évolution des symptômes (douleurs, surdité, etc.)

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de la goutte

<table>
<tr><th colspan="4">Goutte</th></tr>
<tr><td colspan="2">Description générale</td><td colspan="2">• Arthropathie microcristalline inflammatoire
• Surcharge de l'organisme en acide urique avec hyperuricémie résultant d'une perturbation du métabolisme des purines (adénine, guanine, xanthine, hypoxanthine)
• Toutes les purines sont catabolisées en acide urique par la xanthine oxydase ; l'augmentation de sa concentration induit des dépôts sous forme de cristaux dans les articulations, notamment celle du gros orteil (souvent la première touchée)
• Symptômes : arthrite par crises récurrentes, articulation extrêmement douloureuse, répétition des crises avec tendance à atteindre d'autres articulations avec évolution vers la chronicité</td></tr>
<tr><td colspan="2">Cibles pharmacologiques</td><td colspan="2">• Leucocytes
• Xanthine oxydase
• Réabsorption tubulaire rénale</td></tr>
<tr><th colspan="3">Médicaments</th><th rowspan="2">Pharmacologie
Cible, mécanisme d'action</th></tr>
<tr><th colspan="2">Classe, DCI</th><th>Spécialités</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Crise</td><td>Colchicine (1 mg/j)</td><td>Colchicine
Colchimax®</td><td>Inhibition de l'afflux des leucocytes et de l'acidification du pH articulaire donc de la précipitation des cristaux d'acide urique</td></tr>
<tr><td>Canakinumab (150 mg/crise – admistration unique)</td><td>Opocalcium®</td><td>Anticorps monoclonal immunosuppresseur, inhibiteur des interleukines</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Fond</td><td>Inhibiteurs de l'uricosynthèse (100-300 mg/j) :
Allopurinol*
Fébuxostat</td><td>

Zyloric®
Adenuric®</td><td>Inhibiteur de la xanthine oxydase</td></tr>
<tr><td>Uricosurique (1000-1500 mg/j) :
Probénécide</td><td>
Bénémide®</td><td>Inhibiteur de la réabsorption rénale des urates</td></tr>
<tr><th colspan="4">Spécificités du traitement</th></tr>
<tr><td colspan="4">• Éviter les aliments riches en purines (bière, fruits de mer, abats), éviter les excès alimentaires
• Les traitements (non curatifs) ont pour objectifs :
– crise (accès de goutte) : limiter la durée et l'intensité des crises
– fond : limiter la fréquence des crises et les complications (arthropathie goutteuse)</td></tr>
</table>



▷

Classe	**Effets secondaires, contre-indications (CI)**	**Interactions**
Colchicine	• Troubles digestifs, signes d'un surdosage nécessitant l'arrêt du traitement, urticaire, éruption morbilliforme **CI** : *Insuffisance rénale ou hépatique*	• Macrolides et pristinamycine augmentent les effets indésirables de la colchicine (risque vital)
Allopurinol	• Réactions cutanées graves (arrêt immédiat et définitif du traitement) **CI** : *Hypersensibilité*	• Azathioprine (immunosuppresseur), anticoagulants oraux
Probénécide	• Céphalées, anorexie, nausées, gingivalgie, vertiges, mictions fréquentes **CI** : *Hypersensibilité, lithiase urique, insuffisance rénale sévère*	• Méthotrexate (augmentation de la toxicité du méthotrexate), salicylés (perte d'effet du probénécide)
Fébuxostat	• Diarrhée, céphalées, nausées, éruption cutanée, anomalie du bilan hépatique **CI** : *Hypersensibilité*	

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Favoriser compréhension et observance stricte du traitement de fond qui doit être pris y compris pendant les crises
- Prendre les médicaments de la crise dès le début ce celle-ci
- Éviter toute automédication sans un avis médical préalable (en particulier l'aspirine)

Conseil secondaire

- Mettre l'articulation atteinte au repos
- Assurer une hydratation quotidienne d'au moins 1,5 litre/jour
- Éviter les excès de poids corporel, l'alcool, les sodas, la bière et craindre un amaigrissement rapide
- Limiter la consommation des aliments riches en purines
- Favoriser les laitages, les apports en vitamine C
- Pratiquer une activité physique non traumatique pour les articulations atteintes après avis médical

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments des rhumatismes inflammatoires

Rhumatismes inflammatoires	
Description générale	• Différents types de rhumatismes inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde (PR), spondylarthrite ankylosante (SAA), arthrite, goutte • Mécanismes physiopathologiques : infection (arthrite), immunitaire/génétique (PR, SAA), métabolique (goutte) • Peuvent frapper à tout age y compris chez l'enfant • Symptômes : douleur, raideur, tuméfaction
Cibles pharmacologiques	• Cellulaire : lymphocytes • Moléculaire : TNFα, COX, acide folique, enzyme du processus de prolifération

Médicaments		Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
Classe, DCI	Spécialités	
Immunomodulateurs antinéoplasiques		
Méthotrexate* (5-25 mg/sem)	Imeth®, Novatrex®, etc.	Antagoniste de l'acide folique (prolifération cellulaire)
Immunosuppresseurs chimiques		
Ciclosporine (3-5 mg/kg/j)	Néoral®	Inhibition des lymphocytes
Étanercept (50 mg/sem)	Enbrel®	Antagoniste du récepteur au TNFα
Léflunomide* (10-20 mg/j)	Arava®	Antiprolifératif (inhibiteur enzymatique)
Immunosuppresseurs anticorps monoclonaux		
Infliximab (3-5 mg/kg/perf)	Remicade®	Anticorps anti-TNFα
Certolizumab (200 mg/2 sem)	Cimzia®	Anticorps anti-TNFα
Rituximab (2 perf. 1000 mg à 2 sem. d'intervalle), etc.	Mabthera®, etc.	Anticorps anti-lymphocytes B
Antipaludéens (100-400 mg/j) antirhumatismaux		
Chloroquine Hydroxychloroquine	Nivaquine® Plaquenil®	Mal connu
Anti-inflammatoires antirhumastismaux		
AINS	Voir dossier	Inhibition des COX
Sulfasalazine (2000 mg/j)	Salazopyrine®	Mal connu (inhibition COX)
D-Pénicillamine (300-1500 mg/j)	Acadione®, Trolovol®	Antirhumatismal à action lente

Spécificités du traitement
• Instaurer un traitement de fond puissant et efficace le plus tôt possible



Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Méthotrexate	• Aplasie médullaire, lésions muqueuses **CI** : *Insuffisances rénale ou hépatique, dyscrasie sanguine, infections*	• Nombreuses interactions médicamenteuses
Immunosuppresseurs chimiques	• Insuffisance rénale, hypertension, perturbations hépatiques, infections, lésions muqueuses, leucopénie **CI** : *Hypersensibilité, syndrome néphrotique, psoriasis, dermatite atopique, infection, insuffisance hépatique, immunodéficience*	• Nombreuses interactions médicamenteuses
Immunosuppresseurs monoclonaux	• Nombreux effets secondaires dont infection des voies respiratoires hautes, troubles cardiovasculaires **CI** : *Hypersensibilité, tuberculose, insuffisance cardiaque*	• Peu d'informations
Antipaludéens antirhumatismaux	• Troubles digestifs et visuels, allergie cutanée **CI** : Hypersensibilité, rétinopathie	Antiacide (diminution de l'absorption), ciclosporine
Anti-inflammatoire antirhumatismaux	• Troubles hématologiques, neurologiques et cutanés **CI** : *Néphropathie, leucopénie, insuffisance hépatique*	• Digoxine (baisse de la digoxémie), azathioprine (majoration de sa toxicité), phénylbutazone (majoration du risque d'aplasie médullaire)

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Favoriser compréhension et observance stricte du traitement de fond ainsi que du suivi biologique, clinique et radiologique
- Éviter toute automédication sans un avis médical préalable en raison des nombreux risques d'interactions médicamenteuses
- Informer le patient sur le délai d'apparition des effets du traitement (plusieurs semaines), les adaptations posologiques possibles et les effets indésirables significatifs (et leur prise en charge)

Conseil secondaire

- Limiter les expositions aux UV (soleil ou artificiels)
- Vérifier que les vaccinations sont à jour

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de l'appareil digestif

Médicaments des nausées et vomissements : antiémétiques

Nausées et vomissements	
Description générale	• Nausée : envie de vomir • Vomissement : rejet du contenu stomacal par la bouche • Nausée et vomissement peuvent survenir de manière indépendante • Causes : gastro-intestinales, grossesse, mal des transports, pathologie (métabolique, intracrânienne), psychologique, douleur, iatreuses (chimiothérapie et nombreux médicaments) • Complications des vomissements : altérations œsophagiennes et bronchiques, déshydratation
Cibles pharmacologiques	• Récepteurs : dopaminergiques, histaminergiques, cholinergiques

Médicaments			Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
Classe, DCI		Spécialités	
Stimulants de la motricité intestinale	***Antagonistes de la dopamine (15-200 mg/j)***		
	Benzamides : Alizapride Métoclopramide*	Plitican® Primpéran®	Antagoniste des récepteurs D_2 de la dopamine à la périphérie
	Butyrophénone : Dompéridone*	Motilium®, Pérydis®, etc.	
Antiémétiques	*Dérivés des phénothiazines* : Métopimazine	Vogalène®, Vogalib®	
	Antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 substance P (80-125 mg/j)		
	Aprepitant	Emend	Pharmacologie, cible, mécanisme d'action Antagoniste des récepteurs de la substance P neurokinine 1
	Antihistaminique H1 (25-120 mg/j)		
	Diphénhydramine Diménhydrinate	Nautamine® Nausicalm® Mercalm®	Antagoniste des récepteurs H_1 de l'histamine
	Méclozine	Agyrax®	



Médicaments		**Pharmacologie**
Classe, DCI	**Spécialités**	**Cible, mécanisme d'action**
Antihistaminique H3 (250 microg/j-8 mg/j)		
Granisetron* Ondansetron* Palonosetron	Kytril Zophren Aloxi	Pharmacologie, cible, mécanisme d'action Antagoniste des récepteurs 5HT3 de la sérotonine
Antispasmodique atropinique (1 patch)		
Scopolamine	Scopoderm®	Antagoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques

Spécificités du traitement
• Traitement symptomatique ne dispensant pas de la recherche de son étiologie • Nausées et vomissements peuvent constituer les symptômes d'une affection à préciser

Classe	**Effets secondaires, contre-indications (CI)**	**Interactions**
Antagonistes dopaminergiques	• Syndrome extrapyramidal, diarrhée, hypersensibilité, somnolence/insomnie, troubles endocriniens, allergies, glaucome ; la dompéridone est bien tolérée (effets indésirables rares) **CI** : *Hypersensibilité, dyskinésie, phéochromocytome, tumeur hypophysaire à prolactine*	• Agonistes dopaminergiques (antagonisme réciproque) • Dompéridone : les inhibiteurs enzymatiques augmentent ses concentrations plasmatiques
Antihistaminiques	• S'ils sont en outre anticholinergiques (sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire), adrénolytique central (somnolence) et périphérique (hypotension) **CI** : *Hypersensibilité, glaucome, troubles urétro-prostatiques*	• Dépresseurs du système nerveux central (alcool) et médicaments à composante atropinique
Antispasmodiques atropiniques	• Anticholinergiques (sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire) **CI** : *Hypersensibilité, glaucome, rétention urinaire*	
Antagonismes 5HT3	• Constipation • Insomnie, céphalées, bouffée de chaleur • Augmentation des transaminases hépatiques Contre-Indication : Hypersensibilité au principe actif	Médicaments allongeant le QT, médicaments susceptible d'induire un syndrome sérotoninergique (ISRS, ISRN)

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 substance P	• Diminution de l'appétit, hoquet, dyspepsie, constipation • Céphalées, fatigue • Elévation des transaminases hépatiques Contre-Indication : Insuffisance hépatique modérée à sévère	• Les antagonistes du récepteur de la neurokinine sont inhibiteurs du CYP3A4 (adapter les posologies de : corticoides, chimiothérapie, immunosupresseurs, BDZ) • Les antagonistes du récepteur de la neurokinine sont inducteurs du CYP 2C9 (adapter les posologie de : warfarine, contraceptifs oraux) • Le kétoconazole inhibe la métabolisation de Aprépitant • La rifampicine induit le métabolisme de Aprepitant

CONSEILS AU PATIENT
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement en particulier dans le cadre de la prévention des nausées/vomissements • Éviter toute automédication sans un avis médical préalable • Décrire les effets indésirables à surveiller et à signaler au médecin ou au pharmacien • Mettre en garde sur les altérations de la vigilance susceptibles d'influer sur la conduite automobile
Conseil secondaire
• Éviter la consommation d'alcool

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments des diarrhées

Diarrhée	
Description générale	• Selles fréquentes et liquides (plus de 3 fois par jour) • Deux types de diarrhée : – diarrhée aiguë (moins de 8-10 jours sans récidive à court terme) – diarrhée chronique (plus d'un mois) • Étiologie : infection (virus, bactérie, parasite), intoxication alimentaire, allergie/intolérance alimentaire, iatropathogénie, inflammatoire, stress/anxiété • Complication : déshydratation
Cibles pharmacologiques	• Récepteurs morphiniques (µ et δ) • Muqueuse gastro-intestinale, équilibre hydroélectrolytique intestinal • Flore gastro-intestinale

Médicaments		**Pharmacologie** **Cible, mécanisme d'action**
Classe, DCI	**Spécialités**	
Ralentisseurs du transit intestinal		
Lopéramide* (2-16 mg/j)	Imodium®, Arestal®, etc.	Analogue des opiacés
Extrait de salicaire (90-180 gttes/j)	Salicairine®	Effet astringent des tanins
Adsorbants intestinaux (2000-18 000 mg/j)		
Diosmectite	Smecta®	Pansement gastro-intestinal
Attapulgite de Mormoiron	Actapulgite®	Pansement gastro-intestinal
Lactoprotéine méthylénique	Sacolène®	Adsorbant
Micro-organismes (170-2000 mg/j)		
Lactobacillus casei	Bacilor®	Flore de substitution
Saccharomyces boulardii	Ultralevure®	Flore de substitution
Lactobacillus LB	Lactéol®	Métabolites bactériostatiques contre les pathogènes
Antisécrétoires intestinaux (300 mg/j)		
Racécadotril	Tiorfan®, Tiorfanor®	Inhibiteur de la néprilysine, via les enképhalines s'opposant à l'inversion du flux hydro-électrolytique entérocytaire, par stimulation des récepteurs opioides delta
Antibactériens intestinaux		
Nifuroxazide (800 mg/j) (nitrofurane)*	Ercéfuryl®	Bactériostatique sur Gram négatif
Colistiméthate (9 MUI/j) (polymyxine)	Colimycine®	Altération membranaire des Gram négatif



▷

Spécificités du traitement		
• Diarrhée aiguë : rémission spontanée • Prise en charge non médicamenteuse : prévenir la déshydratation en buvant, consommer des aliments limitant la diarrhée (riz, par exemple)		
Classe	**Effets secondaires, contre-indications (CI)**	**Interactions**
Adsorbants intestinaux	• Constipation **CI** : *Hypersensibilité, affections sténosantes du tube digestif*	• Interfèrent avec la résorption des autres médicaments
Micro-organismes	**CI** : *Hypersensibilité, porteur de cathéter veineux central*	• Antifongiques, antibiotiques
Antibactériens	• Réaction allergique, insuffisance rénale, troubles neuropsychiques **CI** : *Hypersensibilité, allergie aux polymyxines, myasthénie*	• Aminosides (néphrotoxicité accrue)
Ralentisseurs du transit	• Constipation, réactions cutanées, somnolence **CI** : *Hypersensibilité, rectocolite aiguë*	
Antisécrétoires	• Constipation, somnolence, rash cutané	
Conseils au patient		
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)		
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement, en particulier les heures de prise en fonction des antidiarrhéiques prescrits • Éviter toute automédication sans un avis médical préalable • Informer les professionnels de santé en cas d'effet secondaire notamment de type constipation • Noter la fréquence, le volume, la couleur et la consistence des selles		
Conseil secondaire		
• Réhydratation fréquente majorée notamment chez le jeune enfant (très sujet à la déshydratation) • Favoriser les aliments de type : riz, pâtes, banane, purée de carotte, cola • Éviter la consommation : d'alcool, de produits laitiers, de son de céréales, d'épices		

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de l'acidité gastrique

Acidité gastrique	
Description générale	• Ulcère gastrique : altération de la muqueuse stomachale agressée par l'acidité gastrique ; il peut être asymptomatique ou générateur de douleurs épigastriques ; les causes incluent : *Helicobacter pilori*, iatropathogénie, alcool et tabac • Reflux gastro-œsophagien (RGO) : remontée du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage générant des brûlures rétrosternales ascendantes ; évolution chronique sans complication • Acidité gastrique : sensation de brûlure épigastrique voire rétrosternale générées par l'agression de la muqueuse stomachale par l'acidité gastrique
Cibles pharmacologiques	• Pompe à protons, récepteurs histaminiques H_2, récepteurs des prostaglandines • Stimulation de la production des prostaglandines • Protection mécanique, effet tampon/neutralisant du pH, effet anti-pepsine, propriétés d'adsorption,épaississant

Médicaments			Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
	Classe, DCI	Spécialités	
Ulcère gastrique	***Antisécrétoires***		
	Inhibiteurs de la pompe à protons (20-40 mg/j) (IPP) : Ésoméprazole* Oméprazole* Panoprazole Rabéprazole Lansoprazole*	Inexium® Mopral® Inipomp® Pariet® Lanzor®	Inhibition de la pompe à protons
	Antihistaminique H_2 (10-300 mg/j) : Ranitidine* Famotidine*	Azantac® Famotidine Générique®	Antagoniste du récepteur H_2
	Prostaglandine		
	Misoprostol (800 µg/j)	Cytotec®	Agoniste du récepteur des prostaglandines
	Topiques		
	Sucralfate (4000 mg/j)*	Kéal®, Ulcar®	Protection mécanique, anti-pepsine, stimulation de la production des prostaglandines
RGO	***Antisécrétoires***		
	Voir ci-dessus		
	Antiacides (1-3 sachets /j)		
	Alginates/bicarbonates Alginates	Gaviscon® Alginate Générique®	Protection mécanique, effet tampon



▷

Médicaments			Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
	Classe, DCI	Spécialités	
	Pectine, argile, sels		
	Attapulgite (1-6 sachets/j)	Gastropulgite®	Effet tampon
	Pectine (3-5 g/100 ml dans biberon)	Gelopectose®	Adsorbant épaississant
	Sels d'aluminium/magné-sium (1-4 cp/j)	Moxydar®	Effet tampon

Médicaments			Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
	Classe, DCI	Spécialités	
Acidité gastrique	***Antiacides locaux (1-12 cp ou sachet/j)***		
	Sels d'aluminium/magnésium Sels d'aluminium Sels de calcium/magnésium Magaldrate	Xolaam® Moxydar® Rocgel® Rennie® Riopan®	Effet tampon, neutralisant du pH
	Pansements gastro-intestinaux		
	Argiles (2-3 sachets/j) et sels : Attapulgite Montmorillonite Diosmectite	 Actapulgite® Bedelix® Smecta®	 Effet tampon Protection mécanique Protection mécanique
	Polyvinylpolypirrolidone (3-4 cp ou sachet/j) : Povidone Gomme karaya/polyvi-nyl--polypirrolidone	Bolinan® Poly-karaya®	Protection mécanique
	Silicone (1-6 cp ou sachet/j) : Diméticone Simeticone	 Polysilane® Pepsane® Siligaz®	 Effet neutralisant, protection mécanique

Spécificités du traitement

- Ulcère gastrique : prévenir les récidives et éviter la perforation gastrique et l'hémorragie digestive
- RGO : neutraliser la symptomatologie et éviter l'œsophagite induisant douleur et troubles nutritionnels
- Acidité gastrique : éviter l'inflammation de la muqueuse stomacale (gastrite) ainsi que les risques d'ulcération

▷

Classe	Effets secondaires, contre--indications (CI)	Interactions
Inhibiteurs de la pompe à protons	• Troubles digestifs, céphalées, infection digestive (bactérienne ou fongique) **CI** : *Hypersensibilité*	• Modification de la résorption pH-dépendante des médicaments • Exemples : atazanavir (perte -d'efficacité), kétoconazole -(diminution de son absorption)
Antihistaminique H_2	• Bradycardie, gynécomastie, galactorrhée **CI** : *Hypersensibilité*	• Ils sont inhibiteurs des cytochromes P450 donc peuvent diminuer le métabolisme de certains médicaments (benzodiazépines, anticoagulants oraux, etc.)
Antiacides	• Troubles du transit **CI** : *Affections sténosantes du tube digestif, dysmotilité intestinale, insuffisance rénale sévère*	• Diminution de la résorption digestive des médicaments administrés simultanément (espacer les prises de plus de 2 heures)
Pansements gastro-intestinaux	• Troubles du transit **CI** : *Affections sténosantes du tube digestif, dysmotilité intestinale*	• Diminution de la résorption digestive des médicaments administrés simultanément (espacer les prises de plus de 2 heures)

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Favoriser compréhension et observance stricte du traitement car si les douleurs cessent rapidement, la cicatrisation gastrique prend plusieurs semaines
- Ne pas arrêter le traitement même si les symptômes s'estompent
- Éviter toute automédication sans un avis médical préalable, notamment les AINS
- Les pansements gastriques doivent être pris à distance de tout autre médicament (au moins 2 heures)

Conseil secondaire

- Éviter la consommation d'alcool, d'épices, de vinaigre, citron, etc.
- Éviter les jeûnes prolongés

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de la constipation

Constipation	
Description générale	• Ralentissement, occasionnel ou chronique, du transit intestinal se traduisant par : – retard et difficulté d'exonération des selles – diminution de la quantité de selles émises – selles déshydratées – douleurs abdominales, hémorroïdes, spasmes, rectorragies • Il y a constipation quand le sujet émet moins de 3 selles par semaine • Causes : alimentaires, sédentarité, stress, iatreuses, états physiopathologiques particuliers (grossesse, cancer rectocolique, etc.)
Cibles pharmacologiques	• Flux hydroélectrolytique intestinal • Motricité intestinale • Cholinestérase • Récepteur opioïde μ • Mobilité mécanique des selles

Médicaments		**Pharmacologie** **Cible, mécanisme d'action**
Classe, DCI	**Spécialités**	
Laxatifs osmotiques (1-4 cp ou sachet/j)		
Polyéthylène glycol : Macrogol*	 Forlax®, Movicol®, Transipeg®	Rétention de l'eau par effet osmotique, augmentation de l'hydratation et du volume du contenu colique
Sucres et polyols : Lacticol Lactulose* Sorbitol	 Importal® Duphalac®, Melaxose®, etc. Hépargitol®, etc.	
Salins : Hydroxyde de magnésium	 Chlorumagène®	
Laxatifs lubrifiants (1-3 cp ou sachet/j)		
Huile de paraffine (HP) : Huile de paraffine	 Lansoyl®, Lubentyl®, etc.	Lubrification du bol colique, ramollissement des selles
HP en association : HP + Lactulose HP + mucilage	 Melaxose®, Transulose® Parapsyllium®	
Laxatifs de lest (1-4 sachet/j)		
Mucilage: Gomme de *Sterculia* Ispaghul (tégument) Psyllium	 Normacol® Transilane®, Spagulax® Psylia®	Augmentation de la masse fécale, ramollissement des selles



Médicaments		Pharmacologie
Classe, DCI	Spécialités	Cible, mécanisme d'action
Laxatifs stimulants (1-2 cp/j)		
Bisacodyl	Contalax®, Dulcolax®	Augmentation de la motricité et des sécrétions intestinales
Anthracéniques	Agiolax®, Modane®,	
Picosulfate de sodium	Fructine®	
Laxatifs péristaltogènes (2 cp/j)		
Pyridostigmine	Mestinon®	Parasympathomimétique par inhibition des cholinestérases
Laxatifs antagonistes (12 mg/2 jours)		
Méthylnaltrexone	Relistor®	Antagoniste des récepteurs opioïdes µ
Laxatifs par voie rectale (1-4 doses/j)		
Sorbitol Bisacodyl Hydrogénophosphate Tartrate de sodium	Microlax® Dulcolax® Normacol® Éductyl®	Lavement Augmentation de la motricité colique

Spécificités du traitement
• La constipation est un phénomène bénin si elle n'est pas chronique ou associée à une pathologie grave • Associer des mesures hygiéno-diététiques aux éventuelles prises en charge pharmacothérapeutiques

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Laxatifs osmotiques	• Brûlure anale, diarrhée, ballonnements, douleurs abdominales, hypokaliémie **CI** : *Colopathie inflammatoire, syndrome occlusif*	• Ne pas associer Hépagrume® avec le Kayexalate® (risque de nécrose colique) • Ne pas associer Chlorumagène® avec les antiarythmiques (risque d'hypokaliémie et de torsade de pointe)
Laxatifs stimulants	• Diarrhée, hypokaliémie **CI** : *Colopathie inflammatoire, syndrome occlusif*	• Médicaments générateurs de torsades de pointe (amiodarone, sotalol, sultopride, bépridil, etc.)

▷

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Laxatifs péristaltigènes	• Effets muscariniques (crampes abdominales, hypersalivation, diarrhée, augmentation des sécrétions bronchiques et lacrymales) et effets nicotiniques (crampes musculaires, fasciculations) **CI** : *Asthme, Parkinson, obstruction des voies digestives, allergie à la pyridostigmine*	• Médicaments à composante anticholinestérasique
Laxatifs lubrifiants	• Suintement anal, météorisme abdominal **CI** : *Colopathie inflammatoire, syndrome occlusif*	
Laxatifs de lest	• Météorisme abdominal **CI** : *Syndrome occlusif*	
Laxatifs antagonistes	• Diarrhée, flatulence, douleurs abdominales, vertiges **CI** : *Syndrome occlusif*	

Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Le traitement pharmacothérapeutique n'est prescrit qu'en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques • Favoriser compréhension et observance stricte du traitement qui sera de courte durée • Noter la fréquence, le volume, la couleur et la consistance des selles • Surveiller les effets secondaires potentiels : diarrhée, fatigue, douleurs abdominales, déshydratation
Conseil secondaire
• Les mesures hygiéno-diététiques constituent la prise en charge de première intention (régime alimentaire riche en fibres et activité physique régulière) • Boire plus de 1,5 litre/j d'eau • Parmi les aliments conseillés : céréales complètes, son d'avoine, pruneaux, légumes verts, melon, etc.

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Maladies inflammatoires de l'intestin	
Description générale	• Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et sont caractérisées par une inflammation de la paroi du tube digestif • Étiologie : inconnue • Symptômes : douleurs abdominales, diarrhée • Évolution : alternance de poussées et de rémissions
Cibles pharmacologiques	• Inflammation intestinale • Transcription des cytokines pro-inflammatoires • TNF

Médicaments			Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
Classe, DCI		Spécialités	
Crise	*Dérivés aminosalicyliques* : Aminosalicylate de sodium (1 flacon/j) Mésalazine (2-4 g/j) Olsalazine (1,5-2 g/j) Sulfasalazine (4-6 g/j)	Quadrasa® Fivasa®, Pentasa®, Rowasa® Dipentum® Salazopyrine®	Anti-inflammatoires intestinaux
	Corticoïdes, voie orale : Budésonide (9 mg/j)*	Entocort®	Inhibition de la transcription des cytokines anti-inflammatoires
	Corticoïdes, voie rectale (1 dose/j) : Bétaméthasone * Hydrocortisone	Betnesol® Colofoam®	
Fond	*Anticorps monoclonaux* : Adalimumab (1 injection 80 mg) Infliximab (1) injection 5 mg/kg)	Humira® Remicade®	Anticorps anti-TNF Anticorps anti-TNFα

Spécificités du traitement
• Objectifs du traitement : – traitement de la crise : limiter sa durée, son intensité et les symptômes des poussées inflammatoires – traitement de fond : prophylaxie de la survenue des poussées et prolongation de la durée des rémissions





Crise	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Dérivés aminosalicylés	• Douleurs abdominales, nausées, céphalées, diarrhée, dyspepsies, affection hématologique **CI** : *Hypersensibilité aux salicylés, insuffisance rénale ou hépatique sévère, déficit en G6PD*	• Majoration de l'effet myélo-suppresseur de l'azathioprine • Diminution de la digoxémie
Corticoïdes	• Ulcère gastrique, effet rebond, immunosuppression, déséquilibre glycémique, insuffisance surrénale, hypokaliémie, ostéoporose, dyspepsie **CI** : *États infectieux hors indications*	• Médicaments hypokalié-miants (troubles du rythme)
Anticorps monoclonaux	• Infections, douleurs abdominales, nausées, céphalées, leucopénie, élévation de la lipémie, **CI** : *Infection, insuffisance cardiaque*	• Méthotrexate (diminution de l'efficacité de l'anticorps monoclonal)

Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement pour réduire la fréquence des poussées responsables potentiellement de carences nutritionnelles (consulter un médecin) et de déshydratation • La cessation des symptômes ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement par le patient sans un avis médical préalable • Noter la fréquence, le volume, la couleur et la consistance des selles • Surveiller les effets secondaires potentiels
Conseil secondaire
• Le régime alimentaire lors des poussées est strictement personnalisé avec le médecin • Suppléments vitaminiques et probiotiques prescrits par le médecin • Aliments déconseillés : lait, aliments riches en fibres, etc.

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments contraceptifs hormonaux

Contraception hormonale	
Description générale	• L'hypothalamus et l'hypophyse contrôlent l'ovulation par la LHRH (hypothalamique) suscitant la sécrétion des gonadotrophines (hypophysaires) : LH et FSH • Les ovaires produisent des œstrogènes et de la progestérone • Le contrôle du cycle menstruel fait intervenir des rétrocontrôles hormonaux
Cibles pharmacologiques	• Sécrétion hypophysaire des gonadotrophines LH et FSH • Endomètre • Sécrétion de la glaire cervicale

Médicaments			Pharmacologie
	Classe, DCI	Spécialités	Cible, mécanisme d'action
Œstroprogestatifs (1 cp/j)	***Minidosé biphasique***		Inhibition de l'ovulation Inhibition de la sécrétion de FSH (par les œstrogènes) Inhibition de la sécrétion de LH (par les progestatifs) Atrophie de la muqueuse endométriale Modification de la glaire cervicale
	Éthinyl-œstradiol, chlormadinone Éthinyl-œstradiol, gestodène	Belara® Carlin®, Melodia®, Minesse®	
	Éthinyl-œstradiol, norgestimate Éthinyl-œstradiol, désogestrel Éthinyl-œstradiol, drospirénone Éthinyl-œstradiol, lévonorgestrel	Triafemi® Desobel® Jasmine®, Yaz® Leeloo®, Lovavulo®, Ludeal®	
	Minidosé triphasique		
	Éthinyl-œstradiol, lévonorgestrel Éthinyl-œstradiol, norgestimate	Daily® Triafemi®	
	Éthinyl-œstradiol, noréthistérone	Triella®	
Progestatifs (1 cp/j)	Désogestrel* Étonogestrel (implant)	Cerazette® Nexplanon®	Antigonadotrope (FSH, LH)
Urgence	Lévonorgestrel Ulipristal	Norlevo® Ellaone®	Mal connu





Spécificités du traitement
• Les pilules minidosées doivent être prises en continu car l'oubli d'un comprimé compromet l'effet contraceptif • Les médicaments inducteurs enzymatiques sont susceptibles de compromettre la couverture contraceptive des minidosées • Contraception d'urgence : prise dans les 24-48 heures suivant le rapport non protégé ; La composante psychologique de ce choix thérapeutique peut être importante pour la patiente

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Œstroprogestatifs	• Accidents vasculaires thrombo-emboliques, hypertension, prise de poids, absence de menstruation **CI** : *Grossesse, accident thrombo-embolique, cancer du sein*	• Inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, antiépileptiques, etc.)
Progestatifs	• Irrégularités du cycle menstruel, saignement, acné **CI** : *Grossesse, accident thrombo-embolique, cancer du sein*	
Urgence	• Nausées, vomissements, saignements **CI** : *Hypersensibilité*	

Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement qui doit être pris sans oubli et si possible toujours à la même heure • Expliquer la conduite à tenir en cas d'oubli • Éviter toute automédication sans avis médical préalable • Rappeler la nécessité d'un suivi gynécologique et biologique régulier • Les inducteurs enzymatiques peuvent compromettre la contraception (antiépileptiques, rifampicine, etc.)
Conseil secondaire
• Promouvoir le sevrage tabagique (pour limiter les risque thombo-emboliques sous œstroprogestatifs)

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments de l'aide au sevrage tabagique

Tabagisme	
Description générale	• Le tabac agit sur les récepteurs nicotiniques cérébraux ; ces récepteurs sont très présents sur les neurones dopaminergiques des zones du cerveau associées au système de récompense ; ils favorisent la libération de dopamine, l'« amine du plaisir » • Apparition d'une dépendance à la nicotine ; le syndrome de sevrage comporte peu d'expressions physiques mais beaucoup de troubles psychiques • Les effets de la nicotine recherchés par le fumeur : – amélioration de la concentration favorisant ainsi la cognition – amélioration de l'humeur • Les complications du tabagisme : – cardiovasculaires – bronchopulmonaires (cancer notamment)
Cibles pharmacologiques	• Récepteur cholinergique nicotinique • Transporteurs des catécholamines

Médicaments			Pharmacologie, mécanisme d'action
DCI	**Spécialités**	**Classe thérapeutique**	
Nicotine (Adaptation posologique)	*Voie orale* : Nicopass® Niquitin® Nicorette® Nicotinell®	Acétylcholinomimétiques directs (substitution)	Agonistes directs des récepteurs nicotiniques
	Voie trans-dermique : Nicopatch® Niquitin® Nicotinell® Nicorette®		
	Voie res-piratoire : Nicorette® Inhal. e-Cigarette		
Varénicline (2 mg/j)	Champix®	Acétylcholinomimétiques partiels	Antagonistes, agonistes partiels des récepteurs nicotiniques



▷

Médicaments			Pharmacologie, mécanisme d'action
DCI	**Spécialités**	**Classe thérapeutique**	
Nicotinamide (80 mg/j)	Nicoprive®	Analogue structural de la nicotine	
Bupropion (150-300 mg/j)	Zyban®	Inhibiteur de recapture des noradrénaline et dopamine	Restauration de la transmission dopaminergique

Spécificités du traitement

- Évaluation possible du niveau de dépendance à la nicotine par le test de Fagerström
- Sevrage tabagique par arrêt progressif de la consommation de nicotine (éviter le syndrome de sevrage)
- Réduction de ce facteur de risque pour la santé du patient

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Nicotine	• Céphalées, nausées, sécheresse buccale, maux de gorge **CI** : *Non-fumeur ou fumeur occasionnel*	• Ajustement de la posologie des bêtabloquants, diurétiques, insuline, etc. • Risque d'accroissement des effets secondaire des progestatifs
Bupropion	• Insomnie, anxiété, sécheresse buccale, abaissement du seuil épileptogène **CI** : *Troubles convulsifs, tumeur cérébrale, insuffisance hépatique*	• IMAO
Varénicline	• Céphalées, nausées, insomnie, rêves anormaux **CI** : *Hypersensibilité*	

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Favoriser compréhension et observance du traitement
- Susciter le soutien de l'entourage

Conseil secondaire

- Favoriser un régime alimentaire équilibré en limitant la consommation d'aliments sucrés
- Favoriser une activité sportive après avis médical

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments antinéoplasiques

Cancers	
Description générale	• Les tumeurs malignes résultent de la prolifération anarchique de cellules anormales envahissant les tissus localement voire à distance (métastases) • Les tumeurs sont classées sur la base de trois critères : le degré de développement de la tumeur primaire, le degré d'atteinte des ganglions lymphatiques, la présence ou non de métastases
Cibles pharmacologiques	• Membranaires : membrane, récepteurs • Cytoplasmiques : molécules de signalisation (kinases), fuseau mitotique • Nucléaires : ADN, ARN • Immunologique : lymphocytes T

Médicaments			Pharmacologie
	Classes, DCI	**Spécialités**	**Cible, mécanisme d'action**
Chimiothérapie cytotoxique	***Agents alkylants***		
	Moutardes à l'azote : Chlorambucil Cyclophosphamide Ifosfamide Melphalan, etc. *Dérivés du platine :* Cisplatine Carboplatine Oxaliplatine, etc. *Nitroso-urée :* Carmustine Fotémustine, etc. *Autres alkylants :* Procarbazine Témozolomide, etc.	 Chloraminophène® Endoxan® Holoxan® Alkéran®, etc. Cisplatine Générique® Carboplatine Générique® Eloxatine®, etc. BICNU® Muphoran®, etc. Natulan® Temodal®, etc.	Liaison covalente à l'ADN perturbant la multiplication cellulaire
	Agents du fuseau		
	Vincristine Vinblastine Vinorelbine	Oncovin® Velbe® Navelbine®	Poisons du fuseau
	Docétaxel Paclitaxel, etc.	Taxotère® Paclitaxel Générique® etc.	Stabilisants du fuseau
	Antimétabolites		
	Méthotrexate Pémétrexed	Méthotrexate® Alimta®	Antifolique
	Gemcitabine Capécitabine	Gemzar® Xeloda®	Antipyrimidique



▷

Médicaments			Pharmacologie
	Classes, DCI	Spécialités	Cible, mécanisme d'action
	Mercaptopurine	Purinéthol®	Antipurique
	Inhibiteurs des topo-isomérases		
	Irinotécan Topotécan Doxorubicine Épirubicine Étoposide	Campto® Hycamtin® Adriblastine®, Caelyx® Farmorubicine® Celltop®	Anti-topo-isomérase I Anti-topo-isomérase I Anti-topo-isomérase II Anti-topo-isomérase II Anti-topo-isomérase II
	Inhibiteurs du protéasome		
	Bortézomib	Velcade®	Inhibition de la protéolyse spécifique, induction de l'apoptose
	Autres composés		
	Actinomycine D	Cosmegen®	Inhibe la synthèse de l'ARN
	Bléomycine	Bléomycine®	Fragmentation de l'ADN
	Anagrélide	Xagrid®	Inhibiteur de la formation des plaquettes

Médicaments			Pharmacologie
Classes, DCI		Spécialités	Cible, mécanisme d'action
Anticorps monoclonaux	Cétuximab Panitumumab Trastuzumab Bévacizumab Rituximab, etc.	Erbitux® Vectibix® Herceptin® Avastin® Mabthera®, etc.	Anticorps anti-EGFR Anticorps anti-EGFR Anticorps anti-HER2 Anticorps anti-VEGF Anticorps anti-CD20
Hormonothérapie	***Anti-hormones***		
	Tamoxifène Fulvestrant Létrozole Exémestane Cyprotérone Bicalutamide Nilutamide	Tamoxifène Générique® Faslodex® Fémara® Aromasine® Androcur® Casodex® Anandron®	Anti-œstrogène Anti-œstrogène Inhibiteur de l'aromatase Inhibiteur de l'aromatase Anti-androgène Anti-androgène Anti-androgène
	Hormones		
	Leuproréline Triptoréline Diéthylstilbestrol Médroxy-progestérone Lanréotide Octréotide, etc.	Eligard®, Enantone® Décapeptyl®, Gona-peptyl®, Distilbène® Dépo-Prodasone® Somatuline® Sandostatine®	Agoniste des récepteurs de la GnRH Agoniste des récepteurs de la GnRH Œstrogène Progestatif Analogues de la somatostatine

▷

▷

Médicaments			Pharmacologie
Classes, DCI		Spécialités	Cible, mécanisme d'action
Immunomodulateurs	Interféron α Interleukine	Introna®, Roféron-A® Proleukin®	Antiproliférateur Stimulation des lymphocytes T
Inhibiteurs de kinases	***Inhibiteurs de tyrosine kinases***		
	Imatinib Géfitinib Lapatinib Sunitinib Sorafénib etc.	Glivec® Iressa® Tyverb® Sutent® Nexavar®	Inhibition de la phosphorylation de voies de signalisation
	Inhibiteurs d'autres kinases		
	Évérolimus Temsirolimus	Afinitor® Torisel®	Inhibition de la phosphorylation de voies de signalisation
Autres anti-néoplasiques	Trétinoïne Thalidomide Arsenic trioxyde Méthyl-aminolévulinate	Vesanoid® Thalidomide Celgene® Trisenox® Metvixia®	Agent de différenciation Antiangiogénique Cytotoxique Agent photosensibilisant
Anti-mitotiques locaux	Chlorméthine Miltéfosine Alitrétinoïne	Valchlor®(ATU) Impavido®(ATU) Panretin®	Agent alkylant Cytotoxique membranaire Inconnu

Spécificités du traitement

- La chimiothérapie anticancéreuse peut être associée à la radiothérapie et à la chirurgie
- La chimiothérapie est réalisée selon des protocoles adaptés au cancer à traiter
- Les chimiothérapies sont réalisées sous forme de cures espacées de période d'arrêt du traitement
- Les posologies des protocoles anticancéreux sont souvent calculées en fonction de la surface corporelle
- Les effets secondaires/indésirables sont en général importants et peuvent être en partie pris en charge pour améliorer le confort du patient

▷

Classes	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Chimiothérapie cytotoxique	• Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, céphalées, alopécie, réactions d'hypersensibilité, stomatites • Toxicité : veineuse, rénale, cardiaque, hépatique, hématologique, neurologique, gonadique **CI** : *Grossesse, allaitement, hypersensibilité*	Proscrire le vaccin anti-amaril (fièvre jaune) (risque de maladie vaccinale mortelle) Éviter la phénytoïne
Anticorps monoclonaux	• Réactions d'hypersensibilité, syndrome de lyse tumorale, troubles vasculaires et sanguins, hypertension • Toxicité : hépatique, cutanée, rénale **CI** : *Grossesse, allaitement, hypersensibilité*	Éviter les anthracyclines avec le trastuzumab
Hormonothérapie	• Anti-œstrogènes : nausées, bouffées de chaleur, saignements vaginaux, aménorrhée, risque thromboembolique • Inhibiteurs de l'aromatase : arthralgie, nausées, céphalées, alopécie, bouffées de chaleur, saignements vaginaux, alopécie • Anti-androgènes : nausées, bouffées de chaleur, baisse de libido, impuissance, hépatites, pneumopathies • Agonistes GnRH : bouffées de chaleur, disparition de la libido, impuissance, prise de poids, œdème, myalgie, syndrome dépressif • Œstrogènes : féminisation, troubles cardiovasculaires et thromboemboliques, céphalées, hyperlipidémie • Progestatifs : hypertension modérée, troubles thromboemboliques, prise de poids • Analogues de la somatostatine : troubles digestifs (nausée, vomissement, diarrhée, météorisme, anorexie) **CI** : *Grossesse, allaitement, hypersensibilité, état physiologique propice à l'expression d'effets secondaires aggravés*	• Anti-œstrogènes : éviter les AVK (risque hémorragique), œstrogénothérapie • Inhibiteurs de l'aromatase : œstrogénothérapie • Anti-androgènes : inhibiteurs et inducteurs enzymatiques, millepertuis • Agonistes GnRH : pas d'interaction notable • Œstrogènes : éviter les inducteurs enzymatiques • Progestatifs : éviter les inducteurs enzymatiques • Analogues de la somatostatine : ajuster les doses d'insuline ou de ciclosporine en cas d'association
Modificateurs de la réponse immunitaire	• Syndrome pseudogrippal • Toxicité : hématologique, digestive, nerveuse, oculaire, pulmonaire, cardiaque, hépatique **CI** : *Hypersensibilité, condition*	Pas d'interaction contre-indiquée

▷

Classes	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Inhibiteurs de kinases	• Nausées, vomissements, diarrhées, syndrome pieds-mains, troubles vasculaires et sanguins **CI** : *Grossesse, allaitement, hypersensibilité*	• Éviter les inhibiteurs (incluant le jus de pamplemousse) et les inducteurs enzymatiques (CYP3A4)
Autres antinéoplasiques	• Trétinoïne : troubles digestifs, hyperleucocytose, syndrome de l'acide rétinoïque (syndrome d'activation leucocytaire), troubles cutanéomuqueux, hypertension intracrânienne avec céphalées, douleurs ostéoarticulaires • Thalidomide : tératogène, neuropathie périphérique, risque thromboembolique, somnolence • Arsenic trioxyde : asthénie, troubles hématologiques, troubles cardiaques, hyperglycémie, arthralgies, fièvre • Méthyle aminolévulinate : douleurs cutanées **CI** : *Grossesse, allaitement, hypersensibilité*	• Trétinoïne : éviter la vitamine A, les contraceptifs (diminution de leur effet), les tétracyclines (hypertension intracrânienne)
Antimitotiques locaux	• Chlormétine : nausées, vomissements, diarrhée, réaction d'hypersensibilité, trouble hématologique, stomatite • Miltéfosine : prurit, rash, douleurs cutanées • Alitretinoïne : prurit, rash, troubles et douleurs cutanées **CI** : *Grossesse, allaitement, hypersensibilité*	• Chlormétine : éviter le vaccin antiamaril

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Les posologies tendent à l'adaptation individuelle
- Informer le patient des effets indésirables (fatigue, chute de cheveux, vomissement, troubles digestifs, etc.) et de la nécessité d'observance du traitement des effets secondaires
- Éviter toute automédication (médicamenteuse ou phytothérapeutique, etc.) sans avis préalable du médecin traitant
- Susciter le soutien de l'entourage auprès du patient

Conseil secondaire

- Mesures hygiéno-diététiques à définir avec le médecin en fonction du type de cancer et de l'état général du patient

N.B. : Les posologies des classes citées sont proposées pour donner au lecteur un ordre de grandeur indicatif non exhaustif.

Médicaments des affections ophtalmologiques communes

Ophtalmologie	
Description générale	• Les principales affections communes de l'œil sont : – allergies – inflammations – infections – glaucome
Cibles pharmacologiques	• Endogène : récepteurs histaminiques, membrane des mastocytes, gènes des cytokines pro-inflammatoires, récepteurs du système nerveux autonome et récepteur des prostaglandines • Exogène : agents infectieux

Médicaments			Pharmacologie
	Classe, DCI	Spécialités	Cible, mécanisme d'action
Allergie	***Antihistaminiques (2-4 applic. ou goutte /j)***		
	Épinastine Kétotifène Lévocabastine, etc.	Purivist® Zaditen® Lévophta®, etc.	Antagonisme des récepteurs histaminiques H_1
	Chromones (2-6 applic. ou goutte/j)		
	Cromoglycate	Cromedil®, Opticron®, etc.	Antiallergiques oculaires stabilisants des mastocytes
	Autres (2-6 applic. ou goutte/j)		
	Acide N-acétylaspartylglutamique Lodoxamide	Naaxia® Almide®	Antiallergiques oculaires stabilisants des mastocytes
Inflammation	***Corticoïdes (1-6 applic. ou goutte/j)***		
	Dexaméthasone Fluorométholone Rimexolone	Maxidex® Flucon® Vexol®	Anti-inflammatoire stéroïdien, inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires
	Corticoïdes en associations		
	Dexaméthasone + oxytétracycline Dexaméthasone + néomycine	Sterdex® Chibro-Cadron®	Anti-inflammatoire stéroïdien, inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires



Médicaments			Pharmacologie
	Classe, DCI	Spécialités	Cible, mécanisme d'action
Infection	***Antiseptiques (3-12 applic. ou goutte/j)***		
	Céthéxonium Hexamidine* Iode, etc.	Monosept® Désomédine® Bétadine®, etc.	Antiseptique local
	Antibactériens (1-12 applic. ou goutte/j)		
	Aminosides : Tobramycine	 Tobrex®	Antibiotiques
	Fluoroquinolones : Ciprofloxacine Norfloxacine Ofloxacine	 Ciloxan® Chibroxine® Exocine®	
	Macrolides : Azithromycine	 Azyter®	
	Cyclines : Chlortétracycline	 Auréomycine®	
	Autres : Acide fusidique Rifamycine	 Fucithalmic® Rifamycine Chibret®	
	Antiviraux (3-9 applic. ou goutte/j)		
	Aciclovir* Ganciclovir Trifluridine	Zovirax® Virgan® Virophta®	Inhibition de la réplication virale



▷

Médicaments			Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
	Classe, DCI	Spécialités	
Glaucome	*Bêtabloquants (2 applic. ou goutte/j) :* Timolol Bétaxolol Cartéolol	Tipmoptol®, Geltim®, Ophtim®, Timabak® Betoptic® Cartéol®	Diminution de la sécrétion d'humeur acqueuse
	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (2-3 applic. ou goutte/j) : Brinzolamide Dorzolamide	Azopt® Trusopt®	
	Sympathomimétiques (2 applic. ou goutte/j) : Brimonidine Apraclonidine	Alphagan® Iopidine®	
	Parasympathomimétiques (1-6 applic. ou goutte/j) : Pilocarpine	Isopto-Pilocarpine®	Augmentation de l'élimination de l'humeur aqueuse
	Prostaglandines (1 applic. ou goutte/j) : Bimatoprost Travoprost Latanoprost	Lumigan® Travatan® Xalatan®	

Spécificités du traitement

- Ne pas utiliser une forme multidose ophtalmique plus de 2 à 4 semaines après ouverture (suivre les RCP)
- Glaucome : traitement au long cours à ne pas interrompre sans avis médical

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Antihistaminiques	• Irritation oculaire**CI** : *Hypersensibilité aux constituants* • Potentialisation des dépresseurs du système nerveux central	
Anti-infectieux	• Manifestation allergique, irritation oculaire **CI** : *Allergie au principe actif*	• Ne pas associer deux antiseptiques
Bêtabloquants	• Identiques aux bêtabloquants administrés par voie générale, sécheresse et irritation oculaire **CI** : *Asthme, insuffisance cardiaque, maladie de Raynaud*	• Floctafénine et sultopride en raison du risque de troubles cardiovasculaires • Risque d'interaction avec les antiarythmiques

▷

▷

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Sympatho-mimétiques	• Sécheresse buccale, hyperhémie et irritation oculaire **CI** : *Antidépresseurs*	• Agonistes et antagonistes des récepteurs adrénergiques (antidépresseurs, prazosine, dépresseurs du système nerveux central, etc.)
Parasympato-mimétiques	• Myosis, troubles de l'accommodation, augmentation des sécrétions lacrymales **CI** : *Iridocyclite*	
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	• Dysgueusie, céphalées **CI** : *Insuffisance rénale sévère, acidose hyperchlorémique*	
Prostaglandines	• Croissance des cils, hyperhémie et prurit conjonctival **CI** : *Hypersensibilité au principe actif*	
Antiviraux	• Éruptions cutanées, sensation de brûlure **CI** : *Allergie au principe actif*	

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- L'observance scrupuleuse du traitement et de la prescription tels que mentionnés par le médecin est essentielle
- Toute automédication, notamment oculaire, doit être proscrite sans avis médical préalable
- Le patient doit informer immédiatement le médecin ou le pharmacien de tout nouveau symptôme, de toute aggravation ainsi que de tout effet indésirable
- Rappeler au patient les modalités d'administration des collyres ou pommades ophtalmiques (lavage des mains, méthode, conseil en cas de port de lentilles, etc.)
- Promouvoir le respect absolu des modalités de conservation des médicaments, des dates de péremption et des durée d'utilisation après ouverture des flacons
- Ne jamais prendre un collyre ou une pommade ophtalmique destiné à une autre personne

Conseil secondaire

- Pour certaines pathologies oculaires (DMLA), des apports nutritionnels spécifiques peuvent être envisagés sur avis médical

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments et infectiologie

Médicaments antibiotiques

Infections bactériennes	
Description générale	• Bactéries : cocci, bacilles, spiralés ; aérobies, anaérobies ; à Gram positif ou négatif • Elements importants de l'infection bactérienne : – virulence de la bactérie – capacité des défenses de l'organisme à résister à l'infection
Cibles pharmacologiques	• Membrane et synthèse de la paroi bactérienne • Métabolisme bactérien, synthèse des protéines et de l'acide folique • Acide nucléique bactérien

Médicaments			Pharmacologie Mécanisme d'action
	Classes, DCI	Spécialités	
Bêtalactamines	***Pénicillines***		
	Pénicillines G (2-6 MUI/j) : Benzyl-pénicilline Phénoxyméthyl-pénicilline	 Pénicilline G Panpharma® Oracilline®	Bactéricide par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne
	Pénicillines M (3,5-7 g/j) : Cloxacilline Oxacilline	 Orbénine® Bristopen®	
	Pénicillines A (1-1,5 g/j) : Amoxicilline*	 Clamoxyl®	
	Carboxypénicillines (250 mg/kg/j) : Ticarcilline	 Ticarpen®	
	Uréidopénicillines (12 g/j) : Pipéracilline*	 Tazocilline®	
	Amidinopénicillines (0,6-1,6 g/j : Pivmecillinam	 Selexid®	
	Traitement adjuvant des pénicillines (2 g/j) : Probénécide	 Bénémide®	
	Céphalosporines		
	Première génération (0,75-3 g/j) : Céfaclor* Céfadroxyl* Céfalexine* Céfradine Céfazoline	 Alfatil® Oracéfal® Ceporexine®, Keforal® Dexef® Céfazoline®	Bactéricide par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne



▷

Médicaments			Pharmacologie Mécanisme d'action
	Classes, DCI	Spécialités	
	Deuxième génération (0,5-6 g/j) : Céfuroxime* Céfoxitine*	 Zinnat® Mefoxin®	
	Troisième génération (0,4-12 g/j) : Cefixime* Cefotiam Cefpodoxime* Céfotaxime* Ceftazidime* Ceftriaxone*	 Oroken® Taketiam®, Texodil® Orelox® Céfotaxime Générique® Fortum® Rocéphine®	
	À spectre large (2-6 g/j) : Céfépime*	 Axepim®	
Médicaments			**Pharmacologie Mécanisme d'action**
	Classes, DCI	**Spécialités**	
Bêtalactamines	**Autres bêtalactamines**		
Bêtalactamines	*Carbapénèmes (1-3 g/j) :* Ertapénème Imipénème + cilastatine* Méropénème	 Invaz® Tienam® Meronem®	Bactéricide par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne
Bêtalactamines	*Monobactames (2-8 g/j :* Aztréonam	 Azactam®	
Bêtalactamines	*Inhibiteurs de bêtalactamases (3-16 g/j) :* Ac. clavulanique + amoxicilline* Ac. clavulanique + ticarcilline Sulbactam + ampicilline Tazobactam + pipéracilline*	 Augmentin® Claventin® Unacim® Tazocilline®	
Aminosides	*Aminosides (0,2-1 g/j) :* Amikacine* Gentamicine Tobramycine*	 Amikacine Générique® Gentamicine Générique® Nebcine®	Bactéricide par inhibition de la synthèse des protéines

▷

Médicaments			Pharmacologie Mécanisme d'action
	Classes, DCI	Spécialités	
Macrolides	*Macrolides non associés (0,5-3 g/j*		
	Azithromycine* Clarithromycine* Érythromycine* Josamycine Midécamycine Roxithromycine* Spiramycine*	Zithromax® Zeclar® Érythrocine® Josacine® Mosil® Rulid® Rovamycine®	Bactériostatique par inhibition de la synthèse des protéines
	Macrolides apparentés (0,6-3 g/j)		
	Clindamycine* Lincomycine Pristinamycine Télithromycine	Dalacine® Lincocine® Pyostacine® Ketek®	Bactériostatique par inhibition de la synthèse des protéines
Phéni-colés	*Phénicolés (1,5-3 g/j) :* Thiamphénicol	Thiophénicol®	Bactériostatique par inhibition de la synthèse des protéines

Médicaments			Pharmacologie Mécanisme d'action
	Classes, DCI	Spécialités	
Cyclines	*Cyclines (0,2-0,6 g/j) :* Doxycicline* Lymécycline Métacycline Minocycline*	Vibramycine® Tétralysal® Physiomycine® Mynocine®	Bactériostatique par inhibition de la synthèse des protéines
Poly-myxines	Colistine (3,5 MUI/j)	Colimycine®	Bactéricide par altération de la membrane bactérienne
Quinolones	*Quinolones (0,6-1,2 g/j)* Ciprofloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine Ofloxacine Péfloxacine Ac. pipémidique Fluméquine Loméfloxacine Norfloxacine	Ciflox® Tavanic® Izilox® Oflocet® Péflacine® Pipram® Apurone® Logiflox® Norfloxacine Générique®	Bactéricide par action sur l'ADN bactérien

▷

Médicaments			Pharmacologie Mécanisme d'action
	Classes, DCI	Spécialités	
Autres antibiotiques	*Autres antibiotiques (0,15-14 g/j) :* Rifampicine Acide fusidique Fosfomycine Nifuroxazide Nitrofurantoïne Vancomycine Téicoplanine	 Rifadine®, Rimactan® Fucidine® Fosfocine®, Monuril® Uridoz® Ercéfuryl® Furadantine® Vancomycine Générique® Targocid®	Bactéricide par inhibition du métabolisme Bactériostatique par inhibition de la synthèse protéique
Anti-tuberculeux	*Anti-tuberculeux (0,21-2 g/j) :* Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide Éthambutol Rifabutine	 Rimifon® Rifadine®, Rimactan® Pirilène® Myambutol® Ansatipine®	 Bactéricide Bactéricide Bactéricide Bactériostatique Bactériostatique

Spécificités du traitement

- Action bactéricide (tue les bactéries) ou bactériostatique (inhibe la multiplication des bactéries)
- Traitement de courte durée (mais pas trop) : en moyenne 7 jours
- Problème du développement des résistances bactériennes aux traitements antibiotiques :
  - résistance naturelle ou acquise
  - n'utiliser les antibiotiques que lorsque médicalement nécessaire

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
• **Troubles digestifs** (par altération de la flore intestinale) • **Réactions allergiques**		
Bêtalactamines	• Réactions allergiques CI : *Hypersensibilité*	• Avec méthotrexate (hématotoxicité)
Aminosides	• Toxicité rénale et auditive CI : *Hypersensibilité*	• Avec aminosides (ototoxicité), polymyxines (néphrotoxicité)
Macrolides	• Troubles hépatiques CI : *Hypersensibilité*	• Avec cisapride (troubles du rythme), dérivés de l'ergot de seigle (ergotisme)
Phénicolés	• Toxicité hématologique CI : *Hypersensibilité, antécédents de troubles hématologiques*	• Avec alcool (effet antabuse)

▷

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Cyclines	• Réactions allergiques, phototoxicité, dyschromie dentaire **CI** : *Hypersensibilité*	• Avec vitamine A (hypertension intracrânienne)
Polymyxines	• Blocage neuromusculaire, néphrotoxicité, neurotoxicité **CI** : *Hypersensibilité*	• Avec aminosides (néphrotoxicité)
Sulfamides	Réactions allergiques, toxicité hématologique **CI** : *Hypersensibilité, grossesse, allaitement*	Avec méthotrexate (hématotoxicité)
Imidazolés	• Leucopénie réversible, effet antabuse **CI** : *Hypersensibilité*	• Avec alcool (effet antabuse)
Quinolones	• Arthromyalgie, tendinopathie, phototoxicité **CI** : *Hypersensibilité, antécédents de tendinopathies, exposition au soleil*	• Avec théophylline (réduction du métabolisme de la théophylline)
Autres antibiotiques	• Rifampicine : coloration orange des urines, nausées, vomissements, hépatotoxicité **CI** : *Hypersensibilité* • Acide fusidique : nausées, vomissements, gastralgies **CI** : *Hypersensibilité* • Fosfomycine : troubles digestifs, nausées **CI** : *Hypersensibilité* • Nifuroxazide : allergies **CI** : *Hypersensibilité* • Nitrofurantoïne : nausées, vomissements **CI** : *Hypersensibilité* • Vancomycine : rares cas d'ototoxicité **CI** : *Hypersensibilité* • Téicoplanine : rares cas d'ototoxicité **CI** : *Hypersensibilité, grossesse, allaitement*	• Rifampicine : inducteur des enzymes du métabolisme des contraceptifs oraux et des antiprotéases • Acide fusidique : éviter les statines (risque majoré de rhabdomyolyse) • Fosfomycine : digitaliques, hypokaliémiants (surveiller ionogramme) • Nitrofurantoïne : avec quinolones (antagonisme), prendre à distance des antiacides (diminution de l'absorption de la nitrofurantoïne) • Vancomycine : avec médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques • Téicoplanine : avec médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Antituberculeux	• Isoniazide : neurotoxicité, hépatotoxicité. **CI** : *Hypersensibilité*	• Isoniazide : inhibition du métabolisme de la carbamazépine
	• Rifampicine : coloration orange des urines, nausées, vomissements, hépatotoxicité	• Rifampicine : inducteur enzymatique du métabolisme des contraceptifs oraux et des antiprotéases
	• Pyrazinamide : hépatotoxicité, hyperuricémie **CI** : *Hypersensibilité, insuffisance hépatique ou rénale, grossesse*	• Pyrazinamide : éviter avec les médicaments hépatotoxiques
	• Éthambutol : toxicité oculaire **CI** : *Hypersensibilité, névrite optique*	• Éthambutol : prendre à distance des antiacides (diminution de l'absorption de l'éthambutol)
	• Rifabutine : troubles hématologiques **CI** : *Hypersensibilité*	• Rifabutine : inducteur enzymatique du métabolisme des contraceptifs oraux

Conseils au patient

Conseil primaire (associé à l'ordonnance)

- Favoriser compréhension et observance stricte du traitement (dose, moment de prise et durée) même si le patient se sent mieux avant la fin du traitement
- La durée de traitement est de 3 ou 7 jours en général
- Les effets secondaires doivent être mentionnés aux professionnels de santé (allergies, nausées, diarrhées, vomissements, etc.)
- Éviter toute automédication sans avis médical préalable

Conseil secondaire

- Boire plus de 1,5 litre d'eau par jour et consommer des aliments limitant la diarrhée qui doit être signalée au médecin
- Possibilité de prendre des probiotiques après le traitement
- Ne pas consommer d'alcool

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments antiviraux

Infections virales	
Description générale	• Virus à ADN : hépatite B (VHB), herpesvirus, virus de la varicelle et du zona (VZV), cytomégalovirus (CMV), virus d'Epstein-Barr (EBV) • Virus à ARN : VIH, hépatite A, hépatite C (VHA, VHC), grippe, virus respiratoire syncitial (RSV)
Cibles pharmacologiques	• Protéase virale, transcriptase inverse virale, intégrase virale, neuraminidase virale • Protéines de fusion virale

	Médicaments		Cible, mécanisme d'action
	Classe, DCI	Spécialités	
VIH	***Inhibiteurs de protéase (200-2400 mg/j)***		
	Atazanavir Darunavir Fosamprénavir Indinavir Lopinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir	Reyataz® Prezista® Telzir® Crixivan® Kaletra® Norvir® Invirase® Aptivus®	Inhibition de la protéase virale (bloque la maturation des protéines)
	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (80-600 mg/j)		
	Abacavir Didanosine Emtricitabine Lamivudine Stavudine Ténofovir Zidovudine	Ziagen® Videx® Emtriva® Epivir® Zerit® Viread® Retrovir®	Inhibition de la transcriptase inverse (empêche la synthèse de l'ADN viral)
	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (200-600 mg/j)		
	Efavirenz Étravirine Névirapine	Sustiva® Intelence® Viramune®	Inhibition de la transcriptase inverse (empêche la synthèse de l'ADN viral)
	Inhibiteurs de l'intégrase (600 mg/j)		
	Raltégravir	Isentress®	Inhibition de l'intégrase virale (bloque la liaison des génomes viral et cellulaire)
	Inhibiteurs de fusion (180 mg/j)		
	Enfuvirtide	Fuzeon®	Inhibition de la fusion virale (bloque la réplication virale)



Médicaments			Cible, mécanisme d'action
	Classe, DCI	Spécialités	
Grippe	*Grippe (20-150 mg/j)* Oseltamivir Zanamivir	 Tamiflu® Relenza®	 Inhibiteur de la neuraminidase Inhibiteur de la neuraminidase
Hépatites	*Hépatites (0,5-1000 mg/j)* Adéfovir dipivoxil Entécavir Lamivudine Ribavirine* Telbivudine Ténofovir dipivoxil	 Hepsera® Baraclude® Zeffix® Rebetol® Copegus® Sebivo® Viread®	 Inhibition de la polymérase virale Inhibition de la polymérase virale Inhibition de la polymérase virale Antiviral direct Inhibition de la polymérase virale Inhibition de la polymérase virale

Médicaments			Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
	Classe, DCI	Spécialités	
Herpès, VZV, CMV, EBV	*Herpès, VZV, etc.* *(300-4000 mg/j) :* Aciclovir* Cidofovir Famciclovir Foscarnet Ganciclovir Valaciclovir Valganciclovir	 Zovirax® Vistide® Oravir® Foscavir® Cymevan® Zelitrex® Rovalcyte®	 Inhibition de la polymérase virale Inhibition de la polymérase virale Inhibiteur de réplication (ADN viral) Inhibition de la polymérase virale Inhibition de la polymérase virale Inhibition de la polymérase virale Inhibition de la polymérase virale
RSV	Palivizumab (750 mg/mois)	Synagis®	Anticorps monoclonal anti-protéine de fusion

Spécificités du traitement

- Les antiviraux n'ont pas d'effet virucide ; ils sont uniquement virostatiques car leur mécanisme d'action dépend de l'entrée du virus en phase active de réplication ou de contamination des cellules de l'hôte
- VIH : nombreuses associations de principes actifs (trithérapies) pour accroître la survie et la qualité de vie du patient ; la base du traitement repose sur les inhibiteurs de protéases et les inhibiteurs de transcriptase

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Inhibiteurs de protéases	• Perte du tissu adipeux sous-cutané, ictère, asthénie, troubles gastro-intestinaux, syndrome de reconstitution immunitaire, pyrexie, rash, perturbation de la lipidémie **CI** : *Hypersensibilité, insuffisance hépatique, cardiopathie*	• Induction ou inhibition enzymatique des CYP

▷

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Inhibiteurs de transcriptase, polymérase	• Rash, troubles gastro-intestinaux, dyspnée, toux, troubles hépatiques, pyrexie, pancréatites, neuropathies périphériques, lipodystrophies, troubles rénaux **CI** : *Hypersensibilité, insuffisance hépatique*	• Interactions spécifiques entre antiviraux (par exemple, lamivudine et foscarnet, etc.) • Potentialisation de la néphrotoxicité avec les médicaments toxiques pour le rein (aminosides, amphotricine B, etc.)
Inhibiteurs de l'intégrase	• Anémie, neutropénie **CI** : *Troubles hématologiques sévères*	• Interactions spécifiques entre antiviraux (par exemple antagonisme entre stavudine et zidovudine, etc.)
Inhibiteurs de fusion	• Nombreux effets secondaires sur la plupart des systèmes (hématologique, respiratoire, métabolique, etc.) **CI** : *Hypersensibilité*	
Inhibiteurs de neuraminidase	• Nausées, vomissements, éruptions cutanées **CI** : *Hypersensibilité*	
Anticorps monoclonaux	• Diarrhée, fièvre, nervosité **CI** : Hypersensibilité	
Amantadine	• Vertiges, insomnie, nervosité **CI** : *Hypersensibilité*	

Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement (dose, moment de prise et durée) • Insister sur le respect du suivi des bilans biologiques prescrits par le médecin • Efficacité et tolérance doivent être suivis par le médecin • Les effets indésirables doivent être expliqués au patient qui doit les mentionner aux professionnels de santé • Éviter toute automédication sans avis médical préalable
Conseil secondaire
• Informer le patient sur les modes de transmission des virus et sur les moyens de la limiter • Rappeler les règles d'hygiène personnelle préventives • Ne pas consommer d'alcool

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments antifongiques

Infections fongiques	
Description générale	• Les mycoses sont dues à des champignons microscopiques (dermatophytose, candidoses, aspergillose) • Les atteintes sont cutanées, muqueuses, unguéales (onychomycose) ou systémiques profondes (atteinte des organes)
Cibles pharmacologiques	• Membrane fongique • Fonctions métaboliques indispensables à l'intégrité membranaire • Prolifération fongique (fuseau mitotique) • Acides nucléiques (ADN, ARN)

Médicaments			Pharmacologie
	Classes, DCI	Spécialités	Cible, mécanisme d'action
Antifongiques locaux	Amphotéricine B (1,5-2 g/j) Nystatine (4-6 MUI/j)	Fungizone® Mycostatine®	Altération des fonctions membranaires
	Azoles (1-2 applic./j) Bifonazole Miconazole Isoconazole Omoconazole Oxiconazole Kétoconazole* Fenticonazole Sertaconazole Tioconazole Éconazole*	 Amycor® Daktarin® Fazol® Fongamil® Fonx® Ketoderm® Lomexin® Monazol® Trosyd® Pevaryl®	Altération des fonctions métaboliques nécessaires à l'intégrité membranaire
	Sulfure de sélénium (2 applic./sem)	Selsun®	Altération de la membrane (détersion)
	Amorolfine (1-2 applic./sem)* Ciclopiroxolamine (1-2 applic./sem ou 2/j)* Terbinafine (1 applic./j)*	Loceryl® Mycoster®, Sebiprox® Lamisil®	Altération des fonctions métaboliques nécessaires à l'intégrité membranaire



Médicaments			Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
	Classes, DCI	Spécialités	
Antifongiques systémiques	Amphotéricine (1500-2000 mg/j) B	Fungizone®, Abelcet®	Altération des fonctions membranaires
	Griséofulvine (500-1000 mg/j)	Griséfuline®	Altération des fonctions mitotiques
	Azoles (50-800 mg/j) Miconazole Fluconazole* Itraconazole* Posaconazole Voriconazole	 Daktarin® Triflucan®, Béagyne® Sporanox® Noxafil® Vfend®	Altération des fonctions métaboliques nécessaires à l'intégrité membranaire
	Terbinafine (250 mg/j)*	Lamisil®, Fungster®	Altération de la paroi
	Fungine (50-100 mg/j) Caspofungine Mycafungine	 Cancidas® Mycamine®	Altération de la paroi
	Flucytosine (600-1200 mg/j)	Ancotil®	Altération des acides nucléiques

Spécificités du traitement

- Action fongicide (tue les champignons) ou fongistatique (inhibe la multiplication des champignons)
- Les mycoses superficielles (cutanée, cutanéomuqueuse, unguéales) sont les plus faciles à traiter
- Les mycoses profondes sont difficiles à traiter car souvent liées à un hôte immunodéprimé
- Problème de résistance à l'action des antifongiques : la résistance peut être naturelle ou acquise

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Les antifongiques systémiques sont les plus générateurs d'effets secondaires en raison de leur toxicité		
Amphotéricine B	• Lié à la perfusion : fièvre, frissons, algies, nausées, vomissements • Toxicités : rénale, hématologique, veineuse (phlébites) **CI** : *Hypersensibilité, grossesse*	• Prendre à distance des pansements gastriques

▷

Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Antifongiques azolés et autres (caspofungine, mycafungine, flucytosine)	• Troubles hépatiques (élévation des enzymes hépatiques), troubles digestifs, troubles hématologiques réversibles • Nausées, céphalées, vertiges, rash, effet antabuse (fluconazole) **CI** : *Hypersensibilité, grossesse*	• Nombreuses interactions car les « -azoles » sont inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 • Éviter les « -azoles » avec la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, qui sont des inducteurs enzymatiques
Griséofulvine	• Troubles digestifs, effet antabuse, réactions cutanées, phototoxicité **CI** : *Hypersensibilité, grossesse, porphyrie, exposition au soleil*	• Inducteur enzymatique à éviter avec les contraceptifs oraux
Terbinafine	• Troubles digestifs, céphalées, réactions cutanées, agueusie réversible (perte temporaire du goût) **CI** : *Hypersensibilité, maladie hépatique chronique*	• Éviter les inducteurs enzymatiques du type rifampicine
Conseils au patient		
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)		
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement qui peut être au long cours long dans certains cas • Expliquer les modalités de prise et d'application des médicaments • Efficacité et tolérance doivent être évaluées par le médecin • Les effets indésirables doivent être mentionnés aux professionnels de santé (allergies, nausées, diarrhées, vomissements, etc.)		
Conseil secondaire		
• Rappeler au patient les règles d'hygiène qui favoriseront l'efficacité du traitement et limiteront les récidives (hygiène buccale, gynécologique, des mains, des pieds)		

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.
N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments antiparasitaires

Parasitoses	
Description générale	• Paludisme : parasite : *Plasmodium falciparum* ; vecteur : moustique ; atteinte : foie et globules rouges • Helminthes : – endoparasites : oxyure (*Enterobius vermicularis*), ascaris (*Ascaris lumbricoides*), tænia (*Taenia saginata, T. solium*), anguilule (*Strongyloides stercolaris*) ; vecteur : aliments, sol et mains souillées ; atteinte : tractus digestif, anémie (pour l'anguilule) – douve (*Fasciola hepatica*) ; vecteur : aliment souillé de type cresson ; atteinte : foie – filaire (filariose), vecteur : moustique ; atteinte : système lymphatique • Toxoplasmose : parasite : *Toxoplasma gondii* ; vecteur : sol et aliments souillés ; atteinte : nerfs et muscles • Amœbose (ou amibiase) : parasite : *Entamoebia histolytica* ; vecteur : sol souillé ; atteinte : tractus digestif • Leishmaniose : parasite : *Leishmania tropica* ; vecteur : phlébotome ; atteinte : cutanéomuqueuse • Pneumocystose : parasite : *Pneumocystis jirovecii* ; vecteur : air ; atteinte : pulmonaire
Cibles pharmacologiques	• Viabilité, métabolisme et système neuromusculaire des parasites

Spécificités du traitement
• L'objectif des traitements antiparasitaires est de neutraliser l'infestation du sujet en limitant les complications éventuelles

Classe	**Effets secondaires, contre-indications (CI)**	**Interactions**
Antipaludéens	• Troubles digestifs, hypoglycémie, trouble nerveux (cinchonisme), manifestations allergiques cutanées, troubles hématologiques, dyschromie dentaire, troubles cardiaques **CI** : *Troubles du rythme, antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique, rétinopathie, cardiopathie*	• Astémizole (troubles du rythme), rétinoïdes (hypertension intracrânienne), valproate (risque de convulsions), anticoagulants oraux (risque hémorragique), antiarythmiques (troubles cardiaques)



Classe	Effets secondaires, contre-indications (CI)	Interactions
Anthelminthiques	• Allergie, troubles digestifs, fièvre, céphalée, asthénie, encéphalite, douleurs dorsales, hémorragie sous-conjonctivale, dyspnée, réaction inflammatoire réactionnelle, prurit (filaire) **CI** : *Hypersensibilité, insuffisance rénale*	• Cisapride, pimozide, quinidine (troubles cardiaques), ergotamine (nécrose des extrémités)
Antitoxoplasmose	• Troubles gastro-intestinaux et cutanés **CI** : *Insuffisance rénale sévère, allergie à la spiramycine*	• Didanosine (diminution de la résorption de la pyriméthamine), triméthoprime (anémie), lévodopa (diminution des taux de lévodopa)
Anti-amæbose	Troubles gastro-intestinaux, cutanés, modification du goût	• Disulfirame (bouffée délirante, état confusionnel)
Antileishmaniose	• Céphalées, malaise général, dyspnée, rash cutané, œdème de la face et douleurs abdominales, augmentation des enzymes hépatiques, troubles respiratoires **CI** : *Hypersensibilité, insuffisance rénale*	Antiarythmiques (risque de troubles cardiaques)
Antipneumocystose	• Allergie, troubles cutanés, digestifs et hématologiques **CI** : *Hypersensibilité, déficience en G6PD*	• Méthotrexate (augmentation de sa toxicité), zidovudine (augmentation de la toxicité hématologique), rifampicine (diminue la concentration de l'atovaquone)

Médicements		**Pharmacologie**
Classe, DCI	**Spécialités**	**Cible, mécanisme d'action**
Paludisme (200-1500 mg/j sauf protocole spécifique)		
Quinine Chloroquine Doxycycline* Méfloquine Proguanil Halofantrine Luméfantrine	Quinimax®, Surquina® Nivaquine® Doxypalu®, Granudoxy® Lariam® Paludrine® Halfan® Riamet®	Schizonticide sanguin Schizonticide sanguin Schizonticide sanguin Schizonticide sanguin Inhibiteur du cycle schizogonique Schizonticide sanguin Schizonticide sanguin

▷

Médicaments		Pharmacologie Cible, mécanisme d'action
Classe, DCI	**Spécialités**	
Helminthes (posologie et protocole spécifique par médicament)		
Oxyure, ankylostome, ascaris : Albendazole/flubendazole Pyrantel Pyrvinium	 Fluvermal®, Zentel® Helmintox®, Combantrin® Povanyl®	 Blocage nutritif Blocage neuromusculaire Inconnu
Tænia : Albendazole Niclosamide	 Eskazole® Trédémine®	 Blocage de l'absorption du glucose Blocage de l'absorption du glucose
Anguillules : Ivermectine	 Stromectol®	 Blocage neuromusculaire
Douves : Triclabendazole	 Egaten®	 Mal connu
Filaire : Diéthylcarbamazine Ivermectine	 Notezine® Stromectol®	 Filaricide Blocage neuromusculaire
Toxoplasmose		
Spiramycine* (6-9 MUI/j) Pyriméthamine (50-100 mg/j)	Rovamycine® Malocide®	Blocage de la synthèse des protéines Inhibition métabolique
Amibes (1-1,5 g/j)		
Métronidazole Ornidazole Secnidazole Tinidazole	Flagyl® Tiberal® Secnol® Fasigyne®	Altération de l'ADN
Leishmaniose		
Amphotéricine B (1,5-2 g/j) Antimoine (360 mg/j) Pentamidine (180 mg/48h)	Fungizone®, Ambisome® Glucantime® Pentacarinat®	Fongicide fongistatique Leishmanicide Inhibition de la synthèse d'ADN
Pneumocystose (100-2400 mg/j)		
Cotrimoxazole Dapsone Atovaquone Pentamidine	Bactrim® Disulone® Wellvone® Pentacarinat®	Inhibition du métabolisme folique Mal connu Inhibition de la synthèse d'ATP Inhibition de la synthèse d'ADN

▷



Conseils au patient
Conseil primaire (associé à l'ordonnance)
• Favoriser compréhension et observance stricte du traitement, qu'il soit préventif ou curatif • Les effets indésirables doivent être mentionnés aux professionnels de santé pour une prise en charge éventuelle • Respecter le suivi biologique prescrit par le médecin • Éviter toute automédication sans avis médical préalable
Conseil secondaire
• Rappeler au patient les règles d'hygiène et de prophylaxie notamment lors des séjours dans les zones endémiques

* Médicament pour lequel il existe un ou des médicaments génériques.

N.B. : Les posologies des classes indiquées constituent un ordre de grandeur indicatif.

Médicaments du sida

Généralités

Définition

Le sida (syndrome d'immunodéficience acquise) est une infection virale par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine ; *human immunodeficiency virus* [HIV]). Ce virus appartient à la famille des rétrovirus (virus à ARN possédant une transcriptase inverse) et au genre lentivirus (rétrovirus à l'origine de pathologies à évolution lente non néoplasique).

Épidémiologie

Le sida, considéré comme une pandémie, est une des principales causes de mortalité au niveau mondial. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estimait qu'en 2010 30 à 36 millions de personnes vivaient avec le sida. Depuis 1981, date d'apparition de la pathologie, 30 millions de personnes dans le monde sont décédées du sida.

Le nombre de nouveaux cas (en 2014) est estimé à 2 millions par an avec simultanément 1,2 million de décès.

Infection par le VIH

Modes de transmission

Le virus VIH est transmis par l'intermédiaire de certains fluides corporels :
- sang ;
- sécrétions génitales ;
- lait maternel ;
- lymphe.

Ces fluides assurent deux fonctions essentielles pour la survie du virus :
- préservation (le VIH ne résiste que peu de temps à l'air libre) ;
- vectorisation d'un hôte à un autre.

La transmission humaine survient dans les cas suivants :
- rapport sexuel non protégé ;
- toxicomanie (partage de seringues) ;
- transfusion (mode de transmission qui fut fréquent chez l'hémophile) ;
- personnel de santé exposé ;
- grossesse et allaitement (transmission de la mère au foetus et à l'enfant).

Cycle viral

Après son entrée dans l'organisme, le virus se fixe sur les lymphocytes T $CD4^+$. La fusion virus-lymphocytes permet l'introduction de l'ARN viral dans les lymphocytes. La transcriptase inverse virale effectue, dans le cytoplasme, une transcription de l'ARN viral en ADN qui s'intègre dans l'ADN

du génome des lymphocytes T $CD4^+$. Le génome viral s'exprime alors en produisant des précurseurs protéiques viraux qui subissent l'action de protéases virales convertissant les précurseurs en protéines nécessaires à la production de virions. Il s'ensuit un bourgeonnement viral au niveau de la membrane des lymphocytes. Leur destruction libère dans le sang de nombreux virus qui contaminent d'autres lymphocytes T $CD4^+$. Du fait de nombreuses erreurs de transcription par la transcriptase inverse (erreurs de copies lors de la réplication), le VIH est caractérisé par une variabilité à l'origine de deux types viraux principaux (VIH-1 et VIH-2) et de nombreux sous-types dans chacun des deux cas.

Évolution de la maladie et stades cliniques (OMS)

Évolution générale de la maladie

L'infection virale comporte trois phases principales.

Phase de primo-infection

Cette phase dure de 2 à 8 semaines. Elle est caractérisée par une charge virale sanguine importante en raison de la prolifération du virus. Le sujet est asymptomatique ou présente un syndrome pseudogrippal (adénopathie, fièvre, etc.).

Phase asymptomatique

Cette phase peut durer jusqu'à 15 ans. La charge virale augmente modérément avec un accroissement du nombre de variants et une destruction progressive des lymphocytes T. Le sujet est séropositif, ce qui signifie qu'il a développé des anticorps dirigés contre le virus VIH.

Phase symptomatique

Cette phase débute lorsque les capacités de défense du système immunitaire sont trop affaiblies et se trouvent débordées : des pathologies opportunistes s'expriment avec une intensité croissante et conduisent au décès du patient en l'absence de traitement.

Les stades cliniques selon l'OMS

L'OMS distingue quatre stades cliniques.

Stade 1

- Absence de perte de poids.
- Le patient est asymptomatique ou présente une lymphadénopathie généralisée persistante.

Stade 2

- Perte de poids inexpliquée inférieure à 10 % du poids corporel.
- Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures.
- Manifestations cutanéomuqueuses récidivantes (zona, ulcérations buccales, dermite séborrhéique, etc.).

Stade 3
- Perte de poids sévère inexpliquée supérieure à 10 % du poids corporel.
- Diarrhée chronique inexpliquée.
- Fièvre persistante inexpliquée.
- Candidose buccale persistante.
- Leucoplasie chevelue buccale.
- Tuberculose pulmonaire.
- Infections bactériennes graves.
- Stomatite ou gingivite.
- Anémie.

Stade 4
- Syndrome cachectique.
- Pneumocystose.
- Infection herpétique chronique.
- Sarcome de Kaposi.
- Encéphalopathie.
- Toxoplasmose cérébrale.
- Septicémie récurrente.
- Candidose œsophagienne.
- Mycose disséminée.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur la détection d'anticorps anti-VIH dans le sang du patient. La technique utilisée pour les mettre en évidence est immuno-enzymatique (test ELISA).

Deux tests doivent être réalisés à 2 mois d'intervalle, en l'absence d'anticorps pendant la phase de primo-infection. Le second test étant pratiqué durant la phase asymptomatique, il permet de confirmer l'absence ou la présence d'anticorps. Si le résultat s'avère positif, le sujet est dit « séropositif ». Il est alors possible de réaliser un test de confirmation par une technique de type *Western blot* (séparation des protéines).

Pharmacothérapeutique

Classes de médicaments anti-VIH

Les médicaments anti-VIH peuvent être classés en cinq catégories faisant référence aux cinq phases principales (processus biochimiques clés) de l'attaque des lymphocytes par le virus :
- les inhibiteurs de récepteurs de surface ;
- les inhibiteurs de fusion ;
- les inhibiteurs de la transcriptase inverse ;
- les inhibiteurs de l'intégrase ;
- les inhibiteurs de protéase.

Effets secondaires

Inhibiteurs de récepteurs de surface

- Nausées, diarrhées, fatigue et céphalées.
- Anémie, dépression, insomnie, rash, asthénie.

Inhibiteurs de fusion

- Réaction au site d'injection, neuropathie périphérique, perte de poids.
- Sinusite, papillome cutané, grippe, pneumonie, lymphadénopathies.

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

- Fièvre.
- Effets secondaires digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, pancréatite, hépatite.
- Effets secondaires respiratoires (abacavir) : bronchospasme et dyspnée sévère.
- Effets secondaires hématologiques : anémie, neutropénie.
- Effets secondaires neurologiques : neuropathie périphérique, asthénie, myalgies, céphalées, insomnie.
- Effets secondaires cutanés : éruption (rash).
- etc.

Inhibiteurs de l'intégrase

- Nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales.
- Fièvre, asthénie.
- Troubles hépatiques.
- Rêves anormaux, insomnie, céphalées, vertiges.

Inhibiteurs de protéase

- Nausées, diarrhées, vomissements.
- Rash cutané.
- Lipodystrophie.
- Lithiase rénale.

Trithérapie

Les médicaments anti-VIH pris en monothérapie s'avèrent rapidement d'une efficacité insuffisante, notamment en raison du développement de souches résistantes. Les bi- et surtout les trithérapies ont donc fait leur apparition. Le principe de ces protocoles de traitement repose sur l'association synergique de plusieurs principes actifs pour inhiber la réplication du VIH. La synergie provient du blocage simultané de plusieurs processus biochimiques indispensables à la réplication virale. Cela permet de diminuer de façon importante la charge virale au point de la rendre indétectable. En conséquence, le nombre de lymphocytes augmente restaurant une immunité suffisante pour empêcher le développement des pathologies opportunistes responsables de la morbimortalité du sida. L'efficacité des trithérapies

est avérée ; elle allonge la survie de nombreux patients infectés. Cependant, il est important de préciser que :

- ces traitements doivent être pris au long cours et sont générateurs d'importants effets secondaires parfois difficiles à supporter, d'où des risques d'inobservance. Or l'efficacité des trithérapies est fortement dépendante de l'observance stricte du traitement par le patient. En effet, tout relâchement dans la couverture thérapeutique peut conduire à une ré-augmentation de la charge virale, avec immunodépression et développement de pathologies opportunistes altérant fortement l'état de santé du sujet ;
- l'apparition de souches résistantes, voire multirésistantes, peut survenir dans un contexte de trithérapie. Dans de tels cas, le traitement doit être changé au profit d'une autre trithérapie, voire de thérapies associant plus de trois médicaments anti-VIH. Les protocoles comprenant plus de quatre antiviraux sont réservés à des patients en échappement thérapeutique et nécessitent un suivi médical strict.

Quelle que soit la polythérapie utilisée, il est donc important de rappeler que ces traitements n'assurent pas la guérison des patients. Ils ne justifient aucun relâchement dans les modalités de prévention de la maladie.

Médicaments du sida (suite)

Médicaments anti-VIH			
Classe		**DCI**	**Spécialités**
Inhibiteur de récepteurs de surface		Maraviroc	Celsentri®
Inhibiteur de fusion		Enfuvirtide	Fuzeon®
Inhibiteurs de la transcriptase inverse	Nucléosidiques (INTI)	Abacavir	Ziagen®
		Abacavir + lamivudine	Kivexa®
		Didanosine	Videx®
		Emtricitabine	Emtriva®
		Emtricitabine + ténofovir	Truvada®
		Lamivudine	Epivir®, Zeffix®
		Stavudine	Zerit®
		Ténofovir disoproxil	Viread®
		Zidovudine (AZT)	Retrovir®
		Zidovudine + lamivudine	Combivir®
		Zidovudine + lamivudine + abacavir	Trizivir®
	Non nucléosidiques (INNTI)	Efavirenz	Sustiva®
		Étravirine	Intelence®
		Névirapine	Viramune®
	Nucléosidique et non nucléosidiques (INTI et INNTI)	Efavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	Atripla®
Inhibiteur de l'intégrase		Raltégravir	Isentress®
Inhibiteurs de protéase		Atazanavir	Reyataz®
		Darunavir	Prezista®
		Fosamprénavir	Telzir®
		Indinavir	Crixivan®
		Lopinavir + ritonavir	Kaletra®
		Ritonavir	Norvir®
		Saquinavir	Invirase®
		Tipranavir	Aptivus®

INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Vaccins

Définition

Les vaccins participent, avec les anticorps polyclonaux, monoclonaux et les interférons, à l'immunothérapie. L'introduction dans l'organisme d'un antigène d'origine virale ou bactérienne génère une réponse immunitaire spécifique par la production d'anticorps dirigés contre tout ou partie de l'agresseur potentiel. Cette démarche permet la prophylaxie de certaines pathologies grâce à l'effet mémoire de l'induction immunitaire qui réduit le temps de réponse ultérieure face au même agent pathogène.

Classification

Les vaccins peuvent être classés selon les critères suivants :
- le type d'agent pathogène antigénique :
  - bactérie ;
  - virus ;
- le statut de l'agent antigénique :
  - pathogène vivant atténué : au pouvoir infectieux affaibli ;
  - pathogène inerte inactivé : absence de pouvoir infectieux.

Il est à noter que les vaccins vivants atténués (par des procédés chimiques) génèrent une réponse immunitaire proche de la réponse naturelle. Ils nécessitent moins de rappels que les vaccins inertes/inactivés, pour lesquels plusieurs injections sont nécessaires afin d'atteindre un niveau d'immunité protecteur.

Calendrier vaccinal

En France, certaines vaccinations sont obligatoires et d'autres facultatives. Un calendrier optimal de vaccination est établi.

Vaccins obligatoires

- Tétanos : primovaccination avec un rappel à 11 mois.
- Poliomyélite : primovaccination avec rappel jusqu'à l'âge de 13 ans.
- Diphtérie : primovaccination avec un rappel à 11 mois.
- Fièvre jaune : obligatoire uniquement pour les résidents de la Guyane.

Vaccins facultatifs

L'ensemble des autres vaccins est non obligatoire. Ils font toutefois l'objet de recommandations.

Calendrier vaccinal

Le calendrier vaccinal est établi par les services compétents du ministère de la Santé, en fonction de l'âge du sujet (tableau ci-après, adapté à partir des données du site Internet du ministère de la Santé).

Calendrier vaccinal									
	Diphtérie Tétanos Polio	Coqueluche	*H. influenzae* b	Pneumocoque	Rougeole Oreillon Rubéole	Méningocoque	Hépatite B	HPV	Grippe
0 mois									
1 mois									
2 mois	DTP	COQ	HIB	PNC			HEP-B		
3 mois									
4 mois	DTP	COQ	HIB	PNC			HEP-B		
6 mois									
9 mois									
11 mois	DTP	COQ	HIB	PNC			HEP-B		
12 mois					ROR	MNG			
12-15 mois									
13-24 mois									
16-18 mois					ROR				
6 ans	DTP	COQ							
11-13 ans	DTP	COQ						Filles : 3 doses (0, 1, 6 mois)	
14 ans									
18-24 ans									
25 ans	DTP								
45 ans	DTP								
> 65 ans	DTP								1 dose par an

Informations complémentaires concernant le BCG

- BCG non obligatoire.
- BCG recommandé à la naissance pour les enfants à risque.

Informations complémentaires concernant le vaccin antigrippal

- Sujet à risque à partir de 6 mois : 1 dose par an.

Informations complémentaires concernant le vaccin contre l'hépatite B

- Nouveau-né à risque : 3 doses selon le protocole 0, 1, 6 mois.
- Sujet à risque à partir de 16 ans : 3 doses selon le protocole 0, 1, 6 mois.

Informations complémentaires concernant le vaccin contre le méningocoque

- Sujet à risque à partir de 12 mois : 1 dose.

Informations complémentaires concernant le vaccin contre le pneumocoque

- Sujet à risque entre de 2 et 12 mois : 1 dose à 2, 3 et 4 mois puis rappel à 11 mois.
- Sujet à risque entre 24 et 59 mois : 2 doses plus 1 dose de Pneumo 23®.
- Sujet à risque à partir de 60 mois (5 ans) : 1 dose de Pneumo 23®.

Effets secondaires des vaccins

Les vaccins présentent des effets secondaires communs, dont les principaux sont :

- réaction locale au point d'injection ;
- céphalées, fièvre, sueurs, parfois convulsions ;
- asthénie ;
- myalgies et arthralgies ;
- troubles gastro-intestinaux ;
- éruptions cutanées.

Contre-indications des vaccins

Les contre-indications, peu nombreuses, incluent essentiellement :

- la femme enceinte ;
- l'immunodépression, notamment pour les vaccins vivants atténués ;
- l'hypersensibilité éventuelle du patient.

Conclusion

La vaccination est une immunothérapie active de prophylaxie qui a permis l'éradication de certaines pathologies au niveau mondial comme national (variole, poliomyélite, etc.).

Cette efficacité « immunitaire » est liée à la combinaison de deux paramètres :

- l'immunisation individuelle protégeant chaque individu vacciné contre l'agent pathogène ;
- la population à laquelle appartient l'individu vacciné en s'opposant à la propagation de l'agent pathogène.

Vaccins (suite)

Spécialités vaccinales			
Type de vaccin	**Type d'agent pathogène**	**Agent pathogène**	**Spécialité**
Inertes, inactivés	Virus	Grippe	Vaxigrip® Agrippal® Influvac® Immugrip® Fluarix®
	Virus	Hépatite B	Genhevac B® Hbvax PRO® Engerix®
	Virus	Hépatite A	Havrix® Avaxim®
	Virus, virus	Hépatite A + B	Twinrix®
	Virus, bactérie	Hépatite A + Typhoïde	Tyavax®
	Virus	Encéphalite japonaise	Ixiaro®
	Virus	Papillomavirus (HPV)	Gardasil® Cervarix®
	Virus	Poliomyélite	Imovax Polio®
	Virus	Rage	Rabipur® Vaccin rabique Pasteur®
	Virus	Méningoencéphalite à tiques	Ticovac® Encepur®
	Bactérie, bactérie, virus	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite	Revaxis®
	bactérie, bactérie, virus, bactérie	Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite + Coqueluche	Tetravac® Infanrixtetra® Boostrixtetra®
	Bactérie	*Haemophilus influenzae*	ACT-HIB®
	Bactérie, virus	*Haemophilus influenzae* + DTCoq-Polio	Pentavac® Infanrixquinta®
	Bactérie, virus	*Haemophilus influenzae* + DTCoq-Polio + Hépatite B	Infanrixhexa®
	Bactérie	Choléra	Dukoral®



▷

Spécialités vaccinales			
Type de vaccin	**Type d'agent pathogène**	**Agent pathogène**	**Spécialité**
	Bactérie	Tétanos	Vaccin tétanique Pasteur®
	Bactérie	Fièvre typhoïde	Typherix® Typhim®
	Bactérie	Méningite	Menveo® Neisvac®
	Bactérie	Pneumoccoque	Pneumo 23® Prevenar 13®
	Bactérie	Leptospirose	Spirolept®
Vivants, atténués	Virus	Rougeole	Rouvax®
	Virus	Rougeole + Oreillons + Rubéole	M-M-RVAXPROP Priorix®
	Virus	Varicelle	Varivax® Varilrix®
	Virus	Gastro-entérite	Rotarix® Rotateq®
	Virus	Fièvre jaune	Stamaril®
	Bactérie	Tuberculose (BCG)	Vaccin BCG®

Biothérapie et anticorps monoclonaux

Généralités

Définition

Les biothérapies peuvent être définies comme l'utilisation d'agents thérapeutiques issus du vivant. Les cibles pharmacologiques de ces agents sont le plus souvent très spécifiques d'une cible biologique dont le rôle dans le processus physiopathologique est identifié.

Ce concept inclut divers types de stratégies :

- la thérapie génique (insertion de gènes dans une cellule) ;
- la thérapie cellulaire (utilisation des cellules souches) ;
- la thérapie tissulaire (greffes de tissus vivants) ;
- la thérapie protéique (protéines recombinantes analogue ou antagoniste, protéine de fusion) ;
- la thérapie immunologique (vaccins et, plus récemment, anticorps monoclonaux).

Champs d'application

Ces thérapies ont un champ d'application potentiel très large. Elles visent à traiter de nombreuses pathologies telles que :

- des maladies cardiovasculaires (par exemple angor) ;
- des maladies inflammatoires chroniques (par exemple MICI, psoriasis) ;
- des maladies neurodégénératives ;
- des maladies auto-immunes (par exemple polyarthrite rhumatoïde, psoriasis) ;
- des maladies infectieuses ;
- des maladies neuromusculaires ;
- des cancers (par exemple cancer colorectal, cancer du sein) ;
- des rejets de greffe.

Parmi les biothérapies, celles d'essence immunologique, déjà connues sous la forme des vaccins dans une perspective prophylactique, ont connu un nouvel essor à travers le développement des anticorps monoclonaux dans une perspective curative.

Les génériques des biomédicaments sont dénommés « médicaments biosimilaires ».

Anticorps monoclonaux

Définition

Un anticorps monoclonal est une immunoglobuline possédant, comme tout anticorps, des domaines constants (non impliqués dans la reconnaissance de l'antigène) et des domaines variables (zone variable et zone hypervariable), appelés paratopes, impliqués dans la reconnaissance de l'antigène.

La particularité d'un anticorps monoclonal, par rapport aux anticorps dits polyclonaux, est sa capacité de ne reconnaître qu'un seul et unique déterminant antigénique, appelé épitope. Donc un paratope ne reconnaît qu'un seul épitope.

Origine

L'anticorps monoclonal est produit par un clone cellulaire unique (un hybridome) de lymphocyte B, qui résulte de la fusion d'un lymphocyte B (d'un sujet immunisé contre la cible d'intérêt) avec une cellule de myélome (qui permet sa multiplication à l'infini in vitro).

Classification

Les anticorps monoclonaux peuvent être classés en quatre catégories en fonction de leur degré d'humanisation :
- les anticorps monoclonaux murins (anticorps) ;
- les anticorps monoclonaux humain/murin chimériques (domaine constant humain, domaine variable murin) ;
- les anticorps monoclonaux humanisés (seul le domaine hypervariable est murin) ;
- les anticorps monoclonaux humains (totalement humains).

Nomenclature

La nomenclature des anticorps monoclonaux utilise deux précisions incluses dans la DCI des médicaments :
- le suffixe « mab » pour *« monoclonal antibody »* ;
- une syllabe précédant le suffixe (-mo-, -xi-, -zu-, -mu-), qui caractérise le sous-type d'anticorps :
  – monoclonal murin : « -momab », par exemple le muromomab (Orthoclone OKT3®) ;
  – monoclonal chimérique : « -ximab », par exemple l'infliximab (Remicade®) ;
  – monoclonal humanisé : « -zumab », par exemple le trastuzumab (Herceptin®) ;
  – monoclonal humain : « -mumab », par exemple le panitumumab (Vectibix®).

Pharmacologie

Ces anticorps sont aussi qualifiés d'« anticorps nus ». Ils agissent selon cinq modalités.

Antagonisme

L'anticorps agit en inhibant la fonction d'un médiateur endogène. Cette action est réalisée soit par la liaison de l'anticorps au médiateur endogène, soit par liaison au récepteur du médiateur. L'information portée par le médiateur ne peut plus, dans les deux cas, être communiquée à la cellule.

Agonisme

L'anticorps agit en agoniste du récepteur d'un médiateur endogène, prenant ainsi le contrôle d'une voie de signalisation intracellulaire à la place du médiateur (par exemple voie de signalisation de l'apoptose ou de la prolifération cellulaire).

ADCC (cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante)

L'anticorps agit en se fixant sur les cellules immunitaires effectrices (cellules NK, macrophages) ; celles-ci sont ainsi activées et provoquent la cytolyse de la cellule cible reconnue par les épitopes de l'anticorps.

CDC (cytotoxicité dépendante du complément)

L'anticorps agit en mobilisant/activant les molécules du complément qui forment un complexe de lyse, induisant la cytolyse de la cellule cible reconnue par les épitopes de l'anticorps.

Immunoconjugaison

L'anticorps monoclonal est ici conjugué avec une substance active, telle qu'un isotope, une toxine ou un composé anticancéreux. Dans cette configuration, l'anticorps monoclonal se comporte comme un vecteur de ciblage, véhiculant le principe actif pour l'associer à son site d'action.

Pharmacocinétique

La résorption des anticorps monoclonaux s'effectue après leur administration par voie parentérale. La distribution et l'élimination sont influencées par l'interaction de l'anticorps avec un récepteur endothélial (FcRn) impliqué dans les processus de passage transcellulaire, de recyclage et de catabolisme lysosomial des anticorps monoclonaux. Les demi-vies sont très variables, pouvant atteindre 28 jours dans certains cas. La pharmacocinétique des anticorps monoclonaux comporte encore des inconnues.

Toxicologie

Selon le type d'anticorps monoclonal, les effets secondaires qui peuvent s'observer incluent :

- réaction immunologique par développement d'anti-anticorps monoclonal ;
- réaction croisée de l'anticorps monoclonal avec des molécules endogènes présentant une analogie de structure avec la cible thérapeutique ;
- des troubles hématologiques (lymphopénie) avec risque d'infections ;
- des troubles cardiovasculaires (hypertension artérielle) ;
- des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissement, constipation, perforation gastrique) ;
- des troubles hépatiques (hépatite) ;
- des troubles dermatologiques (éruption et rash cutanés) ;
- autres troubles : réaction d'hypersensibilité, maux de tête, nausées, douleurs, asthénie, conjonctivite, hypomagnésémie.

Conclusion

Parmi les biothérapies, les anticorps monoclonaux ont ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques. Leurs avantages résident dans :

- les progrès rapides des biotechnologies ;
- la diversité des pathologies, souvent graves, potentiellement traitées ;
- les concepts variés d'actions pharmacologiques possibles, telles que :
  - ciblage de l'action des défenses endogènes de l'organisme ;
  - vectorisation ciblée de principes actifs vers leur site d'action pharmacologique ;
  - actions intra- et extracellulaires ;
  - agonisme ou antagonisme de récepteurs et de leurs signalisations cellulaire.

Si ce nouveau type d'agents pharmacologiques est à l'heure actuelle porteur de grands espoirs, cela ne doit pas faire oublier deux inconvénients à prendre en compte et susceptible de limiter leur utilisation pour des traitements chroniques :

- la tolérance, en particulier à long terme, des anticorps monoclonaux reste mal connue et nécessite une évaluation rigoureuse, comme pour tout médicament, afin de connaître avec précision le rapport bénéfice/risque ;
- leur prix élevé pour des traitements de longue durée.

Comme pour tout médicament nouveau, la prudence est de mise.

Il reste aux anticorps monoclonaux à confirmer les grands espoirs dont ils sont porteurs, notamment au service des patients affligés de pathologies lourdes.

Biothérapie et anticorps monoclonaux (suite)

Indication	Anticorps monoclonaux	
	DCI	Spécialité
Antinéoplasique	Bévacizumab	Avastin®
	Cétuximab	Erbitux®
	Ibritumomab	Zevalin®
	Panitumumab	Vectibix®
	Rituximab	Mabthera®
	Trastuzumab	Herceptin®
Pathologie inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, par exemple)	Adalimumab	Humira®
	Certolizumab	Cimzia®
	Infliximab	Remicade®
	Rituximab	Mabthera®
	Tocilizumab	Roactemra®
Immunosuppresseurs (dans le psoriasis, par exemple)	Adalimumab	Humira®
	Infliximab	Remicade®
	Ustekinumab	Stelara®
Immunosuppresseurs sélectifs	Basiliximab	Simulect®
	Canakinumab	Ilaris®
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	Adalimumab	Humira®
	Infliximab	Remicade®
Sclérose en plaques	Natalizumab	Tysabri®
Asthme, BPCO	Omalizumab	Xolair®
Prévention cardiovasculaire	Abciximab	Reopro®
Ostéoporose	Dénosumab	Prolia®

Médicaments de la sclérose en plaques

Généralités

Définition

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie neurologique auto-immune, inflammatoire chronique, non septique, caractérisée par une démyélinisation en plaques des neurones de la substance blanche du système nerveux central. Les neurones atteints développent des plaques de sclérose qui troublent la conduction de l'influx nerveux, ce qui est à l'origine des symptômes de la maladie.

Épidémiologie

Cette pathologie concerne 60 000 malades en France (un pour mille), avec 2000 nouveaux cas par an. Il existe une disparité géographique avec un gradient mondial nord-sud. En effet, une relation avec le climat est démontrée. Les régions tempérées ou froides présentent des prévalences et incidences supérieures aux régions chaudes tropicales ou équatoriales.

La majorité des sujets développant une sclérose en plaques ont un âge compris entre 20 et 40 ans. Les femmes (60 %) sont plus touchées que les hommes (40 %). Par ailleurs, les sujets caucasiens semblent plus affectés que les sujets noirs africains ou les asiatiques.

Étiologie

La sclérose en plaques est une pathologie multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. La cause initiale reste inconnue ; cependant, des hypothèses sont proposées incluant en particulier :
- des infections virales ;
- l'influence du climat ;
- des prédispositions génétiques.

Physiopathologie

La physiopathologie de la sclérose en plaques n'est pas complètement élucidée. Un facteur non déterminé déclenche une réaction auto-immune (lymphocytes T) par induction de la production d'anticorps dirigés contre les antigènes de la gaine de myéline, sans atteinte des axones – ce qui ne signifie pas l'absence de souffrance axonale. La destruction de la gaine de myéline (démyélinisation) est associée à un processus inflammatoire (infiltration de monocytes) avec œdème et altération de la conduction de l'influx nerveux. Les zones affectées sont clairement délimitées et localisées

à proximité d'une veinule. Les zones de démyélinisation peuvent évoluer de deux manières lors des poussées et des rémissions : soit vers la sclérose, soit vers la remyélinisation. Les corps cellulaires et les axones sont préservés jusqu'à des stades avancés de la pathologie.

La démyélinisation et la sclérose induisent, en fonction des zones affectées, les altérations fonctionnelles à l'origine de la symptomatologie observée.

Symptomatologie

Le diagnostic est fondé sur l'examen médical (symptomatologie) et sera confirmé par une IRM (image des lésions centrales disséminées).

Sur le plan symptomatologique, la sclérose en plaques se présente sous deux formes principales :
- une forme rémittente (85 % des cas), qui évolue par une succession de poussées suivies de périodes de rémissions apparentes (régression des symptômes par remyélinisation partielle) ;
- une forme progressive (15 % des cas), qui évolue lentement et constamment sans réelle phases de poussées distinctes.

La sclérose en plaques est une maladie imprévisible dans ses manifestations cliniques (fréquence, nature, durée des symptômes) avec une importante variabilité interindividuelle. Les symptômes observés sont révélateurs des zones cérébrales affectées. Les processus de remyélinisation deviennent de plus en plus insuffisants par rapport aux dégâts grandissants induits par la pathologie. Cela conduit à des altérations fonctionnelles définitives (séquelles) à la base du handicap croissant du patient.

Les symptômes peuvent être classés en six catégories.

Troubles moteurs

- Baisse de la force musculaire avec fatigabilité à l'effort.
- Parésie (paralysie partielle des membres).
- Augmentation des réflexes ostéotendineux (spasticité).
- Dyskinésie et ataxie (trouble de la coordination des mouvements volontaires).
- Signe de Babinski.

Troubles oculaires

- Névrite du nerf optique, avec baisse de l'acuité visuelle, vision floue.
- Diplopie.
- Perte partielle ou totale de la vision.

Troubles sensitifs

- Paresthésie (troubles des perceptions tactiles avec sensation de fourmillement, engourdissement, perte de sensibilité).

- Hypoesthésie.
- Sensations de chaud ou de froid.
- Perturbations de la discrimination tactile.
- Douleurs brèves.
- Signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique, notamment dans les membres inférieurs, provoquée par des mouvements de la tête).

Troubles génito-sphinctériens

- Incontinences.
- Troubles sexuels (perturbation de l'érection chez l'homme et douleurs chez la femme).

Troubles neurologiques vestibulaires

- Nystagmus.
- Perturbation de la marche (déviation unilatérale, démarche « ébrieuse », impossibilité de marcher).

Troubles cognitifs et comportementaux

- Troubles de la concentration et de la mémoire.
- Dépression, euphorie.
- Altération des capacités intellectuelles lorsque les lésions centrales sont importantes.

Pharmacothérapeutique

Classes de médicaments de la sclérose en plaques

Les médicaments de la sclérose en plaques sont divisés en trois catégories principales.

Médicaments de la poussée

Ils ont pour objectif de limiter la réaction inflammatoire pour réduire l'intensité et la durée de la crise.

Médicaments du traitement de fond

Ils ont pour objectif de diminuer la fréquence des crises en prévenant leur déclenchement ainsi que leur intensité. Ils visent à contenir l'évolution de la maladie et le nombre de lésions observables, donc retardent le développement des séquelles génératrices de handicaps physiques et psychiques.

Médicaments symptomatiques

Ils ont pour objectif d'améliorer la qualité de vie du patient.

Médicaments de la sclérose en plaques (suite)

Médicaments de la sclérose en plaques			
Catégorie	**Classe**	**DCI**	**Spécialités**
Médicaments de la poussée	Corticoïdes	Méthyl-predniso-lone	Solumédrol®
Médicaments de fond	Immunomodula-teurs	Interféron β_{1a} Interféron β_{1b} Glatiramère	Avonex®, Rebif® Betaferon®, Extavia® Copaxone®
	Immunosuppres-seurs	Mitoxantrone Fingolimod	Elsep® Gilenya®
	Inhibiteurs sélectifs des molécules d'adhérence (ISMA)	Natalizumab	Tysabri®
Médicaments symptomatiques	Troubles spastiques	Baclofène Dantrolène	Lioresal® Dantrium®
	Troubles urinaires	Toxine botulinique de type A	Botox®
	Troubles de l'érection	Sildénafil	Viagra®
	Troubles de l'humeur	Antidépresseurs	Voir chapitre spécifique
	Troubles anxieux	Anxiolytiques	Voir chapitre spécifique
	Troubles algiques	Antalgiques, antidépresseurs, antiépileptiques	Voir chapitres spécifiques



Classe, DCI	Pharmacologie	Effets secondaires
Corticoïdes	Voir Analgésiques et anti-inflammatoires	
Interférons	• Les interférons sont des cytokines naturelles possédant un rôle de médiateur de la réponse immunitaire et inflammatoire dans l'organisme • Leur action dans le traitement de la SEP reste à élucider mais se traduit par des résultats positifs tant sur la fréquence des poussées que sur l'évolution de la pathologie	• L'injection des interférons est suivie d'un syndrome pseudogrippal pendant les 3 premiers mois de traitement • Des troubles hépatiques bénins et transitoires peuvent être observés, ainsi qu'un syndrome dépressif et des atteintes des lignées sanguines
Glatiramère	• Le mécanisme d'action du glatiramère est mal connu • Cette molécule favoriserait la population de lymphocytes suppresseurs producteurs de cytokines anti-inflammatoires au niveau central, limitant ainsi l'inflammation associée à la SEP au niveau central	• L'administration du glatiramère peut s'accompagner de lipodystrophie au point d'injection • Des réactions plus générales sont enregistrées : douleurs thoraciques, palpitations, vasodilatation, dyspnée
Mitoxantrone	• La mitoxantrone est une molécule possédant des propriétés antinéoplasiques cytostatiques par activité intercalante sur la molécule d'ADN • Le mécanisme d'action impliqué dans les effets de ce principe actif sur la SEP reste mal connu	• Cette molécule possède deux toxicités principales : – une toxicité hématologique avérée (leucopénie, thrombocytopénie, leucémie) – une toxicité cardiaque avec risque d'insuffisance cardiaque congestive



Classe, DCI	Pharmacologie	Effets secondaires
Fingolimod	• Le fingolimod se comporte comme un promédicament dont le métabolite actif est généré par une enzyme (la sphingosine kinase) • La molécule active bloque les récepteurs S1P (shingosine-1-phosphate) présents sur les lymphocytes, qui se trouvent retenus dans les ganglions lymphatiques • Cette action réduit le niveau d'infiltration de cellules mononucléées dans les zones de démyélinisation, ce qui contribue à diminuer l'inflammation des nerfs et, par conséquent, le développement des altérations nerveuses	• Les manifestations les plus fréquentes sont : infections grippales, céphalées, toux et dorsalgies • En début de traitement, un risque de bradyarythmie et de bloc auriculoventriculaire est à surveiller, en particulier chez les patients présentant des troubles cardiaques antérieurs
Natalizumab	• Le natazulimab est un anticorps monoclonal dirigé contre les molécules d'adhérence situées à la surface des leucocytes (sauf des neutrophiles) • Cet effet aurait deux conséquences : – inhibition de la migration de nouveaux leucocytes vers les zones de démyélinisation – inhibition de l'inflammation en cours au niveau des lésions	• Les plus fréquents incluent : réactions allergiques cutanées, infections urinaires et rhinopharyngées, fièvre, céphalées, arthralgies
Baclofène, dantrolène	• Le baclofène est un myorelaxant d'action centrale agissant par analogie structurale avec l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) sur ses récepteurs GABA-B de la moelle épinière • Le dantrolène est un myorelaxant d'action périphérique agissant directement sur les muscles striés par réduction des mouvements calciques au sein des cellules musculaires	• Le baclofène provoque somnolence et hypotonie musculaire ; des crises d'épilepsie, dyspnées, céphalées et troubles de la vision sont également rapportées • Le dantrolène provoque somnolence, asthénie et confusion en début de traitement ; les autres manifestions incluent des troubles digestifs et cutanés ; une hépatotoxicité peut être observée à des doses élevées





Classe, DCI	Pharmacologie	Effets secondaires
Toxine botulinique	• La toxine botulinique est un inhibiteur de l'exocytose de l'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire, qui se trouve ainsi bloquée • Dans le cas de la SEP, l'injection de la toxine dans le détrusor (muscle de la vessie) permet de limiter l'hyperactivité de ce muscle donc l'incontinence urinaire	• Des douleurs au point d'injection sont possibles
Sildénafil	• Le sildénafil est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (IPDE-5) • Il empêche cette enzyme de dégrader le GMPc, responsable de la vasodilatation/érection pénienne ; la production dans les corps caverneux du pénis a été induite par la libération du NO à la suite d'une stimulation sexuelle • L'érection est donc favorisée	• Des céphalées, des troubles digestifs (dyspepsie) ainsi que des troubles visuels (perturbation de la vision des couleurs) sont fréquemment rapportés

11 Les toxicomanies

Présentation pour le pharmacien d'officine

Jean Costentin

Les problèmes posés par les toxicomanies sont, en France, particulièrement prégnants, eu égard au nombre très élevé de sujets pharmacodépendants. En dehors d'un contexte culturel spécifique, cela s'explique par les graves défaillances des dispositifs de prévention, médiatiques et pédagogiques. C'est très récemment seulement que des enseignements commencent à être dispensés dans le cursus des facultés de médecine et de celles de pharmacie et, très timidement, dans les collèges et lycée. Ces actions sont hélas diluées dans des messages contradictoires, émanant parfois d'une façon surprenante d'« addictologues » et surtout des médias. Un discours clair, univoque, exprimé par le monde médical, en direction des enfants, des adolescents, de leurs parents, de leurs éducateurs serait un élément fort de la prévention des toxicomanies. Les professionnels étant très démunis quand l'addiction est installée, des actions préventives fortes, faites d'information et de mises en garde, doivent s'exercer en amont. Le conseil pharmaceutique devrait constituer un élément important de ce dispositif, pouvant s'exercer lors de la dispensation de certains médicaments.

Les drogues (en anglais *« drugs of abuse »* ou *« addictive drugs »*) ne doivent évidemment pas être confondues avec les médicaments (en anglais *drugs*), même si certains médicaments peuvent être détournés de leur finalité thérapeutique, pour des fins toxicomanogènes : morphiniques, benzodiazépines, gamma hydroxybutyrate, kétamine, certains anticholinergiques muscariniques, protoxyde d'azote, etc.).

Une drogue est une substance psychotrope, d'origine naturelle ou de synthèse, qui procure à son utilisateur, d'une façon dose-dépendante, des sensations qu'il apparente au plaisir et qui sont en relation avec la libération de dopamine dans la partie externe (*« shell »*) du noyau accumbens (ou striatum ventral), à partir de neurones dopaminergiques originaires du mésencéphale (aire du tegmentum ventral). Quand cesse l'effet de la drogue et que chute la transmission dopaminergique accumbique, un déplaisir fait suite au plaisir, avec un sentiment de frustration, d'incomplétude, de mal-être et d'autres expressions qui empruntent au syndrome dépressif. Cet ensemble caractérise la dépendance psychique. À ces troubles peuvent s'adjoindre des expressions physiques de manque, d'abstinence, de sevrage,

caractéristiques de la dépendance physique. Cette dernière servait autrefois à caractériser les drogues dures. Lors de la répétition des usages, pour prolonger ou reproduire la sensation de plaisir recherchée, une tolérance peut s'installer, requérant d'accroître les doses et/ou la fréquence des usages pour maintenir le niveau des effets ressentis. Le sujet passe alors progressivement de l'usage, l'us, à « l'abusage », on dit l'abus. Le plaisir s'estompe ; il lui fait place un besoin impérieux, tyrannique qui, s'il n'est pas satisfait, fait apparaître un profond trouble. Cette situation incite la victime à consommer à nouveau la drogue, afin d'échapper aux affres de sa privation. Lors des premiers usages, le sujet était dans le plaisir ; progressivement s'installe la sensation de besoin. Olivenstein disait : « il n'y a pas de drogués heureux ». C'est parce que très naturellement chacun(e) a besoin de plaisir (hédonisme) qu'il(elle) doit se prémunir d'un recours régulier à des drogues, qui le(la) menacent d'en devenir dépendant.

Quelques chiffres sur les drogues licites et leurs conséquences éclaireront la véritable catastrophe sanitaire dont elles sont responsables.

Quelques chiffres

Tabac

Par sa nicotine, il a rendu 13 à 14 millions de Français dépendants ; c'est-à-dire incapables de s'en détacher, malgré les nombreuses pressions exercées et les moyens mis à leur disposition. Le tabac fait chaque année, en France, 78 000 morts (là où les accidents de la route en font 20 fois moins). Il est la première cause de mort évitable, avec 215 morts chaque jour. Un fumeur sur deux mourra d'une cause en relation avec sa consommation. L'espérance de vie d'un fumeur est abrégée, en moyenne, d'une quinzaine d'années. Ceux qui n'en meurent pas ont pour beaucoup une qualité de vie altérée, en relation avec : une artérite oblitérante chronique d'un membre inférieur ; une angine de poitrine (angor) ; des séquelles d'infarctus du myocarde (troubles du rythme, insuffisance cardiaque) ; des séquelles d'accidents vasculaires cérébraux ; une bronchite chronique, ou encore la bronchopneumopathie chronique obstructive (BCPO) qui affecte près de 200 000 individus. Les méfaits du tabac au cours de la grossesse se traduisent par des hypotrophies fœtales, désormais bien caractérisées, et une responsabilité dans l'hyperactivité avec déficit de l'attention chez l'enfant.

Alcool

L'alcool est installé de si longue date dans notre société qu'on en viendrait presque à ne plus voir ni même s'intéresser à ses ravages. Ils concernent pourtant 4 à 5 millions de sujets « alcoolo-dépendants » ; il ne s'agit pas d'alcooliques, mais de sujets incapables, un jour par semaine (c'est un test

à recommander pour l'évaluer), de se priver de la consommation de toute boisson alcoolique (cidre, poiré et bière y compris). Six pour cent de ces alcoolo-dépendants consomment, à eux seuls, un tiers de la production alcoolique nationale. Ce sont les « alcooliques », pour qui l'alcool est une drogue dure. S'ils en étaient privés brutalement et complètement, le syndrome de sevrage qui surviendrait mettrait leur vie en danger. Aussi le sevrage doit-il être effectué en milieu médicalisé, aidé de très fortes doses de benzodiazépines pour pallier les convulsions du *delirium tremens* (*a potu suspenso*).

La consommation moyenne d'alcool des Français est annuellement de 12 litres d'alcool pur par an. Elle a diminué de moitié au cours du dernier demi-siècle, mais tend aujourd'hui de nouveau à s'accroître, en réponse aux pièges tendus par les alcooliers : les « Premix » chez les adolescents ; le vin rosé chez les femmes ; les *« happy hours »* et autres incitations à s'alcooliser à prix réduit ; la reprise des publicités sur les boissons alcooliques ; la présentation euphémique faite de l'alcoolisation aiguë (« biture expresse » ou *« binge drinking »*). Cette alcoolisation aiguë comporte des risques létaux (par inhalation du contenu gastrique dans les poumons, ou syndrome de Mendelson), ainsi qu'une neurotoxicité et l'installation d'une vulnérabilité à l'alcoolisme chronique.

L'alcool est responsable, chaque année, en France, de 49 000 morts ; soit 130 chaque jour. Ceux qui y survivent peuvent présenter des troubles neurologiques, une cirrhose hépatique, des troubles métaboliques, une marginalisation par perte d'emploi, par rupture familiale et/ou affective, par dénuement, clochardisation, violences aux femmes, aux enfants, etc.

Cannabis

Le chanvre indien s'est installé en France et accroît depuis un demi-siècle son emprise sur notre jeune génération. Ses adeptes, de plus en plus nombreux, sont recrutés de plus en plus jeunes. Il commence à frapper dès le collège, puis sévit au lycée, puis à l'université. Or le cerveau de l'adolescent poursuit sa maturation entre 12 et 22 ans ; période où justement le cannabis s'abat, avec son principe actif majeur, le tétrahydrocannabinol (THC), qui peut perturber gravement cette maturation cérébrale.

Le THC agit dès de très faibles concentrations (dizaine de microgrammes par litre de sang). Dans les produits en circulation, au cours des trente dernières années, son taux s'est multiplié d'un facteur 4 à 8. Ces taux sont encore plus élevés dans certains produits : la « sinsemilla » (fleurs femelles non fécondées) ; l'huile de cannabis, ainsi que par le jeu de sélections et de manipulations génétiques. Le recours à des pipes à eau (chicha, shilom, bang, bong, etc.) pour fumer le cannabis (l'herbe ou marijuana ; sa résine ou haschich, ou shit) multiplie d'un facteur 100, relativement au « joint » ou au « pétard », la cession du THC à l'organisme. On dénombre en France,

ce qui est considérable s'agissant d'une drogue illicite, 1,6 million d'usagers réguliers (usage au moins une fois tous les 3 jours) et plus de 600 000 usagers quotidiens et multiquotidiens.

Ce n'est pas une drogue douce, c'est une drogue lente. Le THC s'attarde plusieurs jours, voire plusieurs semaines, dans les lipides de l'organisme et en particulier dans le cerveau, très riche en lipides et intensément perfusé. La lipophilie du THC (LogP de l'ordre de 8), est telle que, se distribuant entre une phase aqueuse (plasma sanguin) et une phase huileuse/lipidique (tissu cérébral), à l'équilibre, sa concentration dans la phase huileuse est 100 millions de fois plus élevée que dans la phase aqueuse. C'est l'explication de sa grande concentration et de son extraordinaire rémanence dans le cerveau. Le THC issu d'un joint peut perdurer, et développer certains de ses effets cérébraux, pendant une semaine ; celui de nombreux joints peut persister pendant 4 à 8 semaines dans le cerveau et les lipides corporels. Cette persistance est une exception parmi toutes les drogues.

La combustion du cannabis engendre 6 à 8 fois plus de goudrons cancérigènes que celle du seul tabac. Elle produit aussi davantage d'oxyde de carbone, car la température de combustion est supérieure de 200 °C. Par ces goudrons, le cannabis est donc encore plus cancérogène que le tabac (sphères ORL et bronchopulmonaire). Le THC est immunodépresseur et accroît la sensibilité aux infections. Il est délétère pour l'appareil cardiovasculaire (artérites, angor, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux). Il est rendu responsable d'une variété de cancer du testicule (le germinome non séminome). Il diminue la sécrétion de testostérone, par les cellules de Leydig du testicule ; diminuant la croissance de l'adolescent et induisant au long cours une baisse de la libido, une réduction de la densité des spermatozoïdes dans le liquide séminal et des caractères sexuels masculins. Il fait mauvais ménage avec le déroulement de la grossesse ; du fait d'une prématurité (3 femmes sur 4 fumant du cannabis sont incapables d'arrêter leur consommation quand survient une grossesse), le nourrisson, outre une hypotrophie, présentera un retard de son développement psychomoteur, une hyperactivité avec déficit de l'attention, avec une forte incidence de toxicomanies à l'adolescence.

Au niveau cérébral, en relation avec le très grand nombre et le caractère ubiquiste des récepteurs cannabinoïdes du type $CB_{1,}$ le THC développe une multitude d'effets (et souvent de méfaits). Il est sédatif, enivrant, stupéfiant ; il est inducteur de délires et d'hallucinations ; il est incompatible avec la conduite des véhicules ; il perturbe la mémoire de travail, la focalisation de l'attention, le traitement des informations ; autant d'éléments très perturbateurs de la cognition et partant des processus éducatifs. Il potentialise notablement les effets de l'alcool, des benzodiazépines, des anticholinergiques muscariniques d'action centrale, des reliquats matinaux d'hypnotiques (benzodiazépines, Stilnox®, Imovane®), des

antihistaminiques H_1 d'action centrale, etc.). Alors qu'en aigu il est souvent anxiolytique et peut paraître développer des effets de type antidépresseur, au fil de son usage, par le jeu d'une désensibilisation de ses récepteurs CB_1, ces effets s'estompent pour faire apparaître une anxiété intense et des troubles dépressifs marqués, qui comportent en embuscade un risque suicidaire. Les relations du cannabis avec les psychoses, dont la schizophrénie, sont désormais bien établies : qu'il induise de novo des troubles psychotiques (psychose cannabique) ; qu'il déclenche une schizophrénie ; qu'il aggrave une schizophrénie latente, ou plus encore une schizophrénie déclarée ; qu'il instaure une résistance aux traitements antipsychotiques ; qu'il rende agressif et dangereux un psychotique, pour lui-même ou pour autrui. Le THC incite nettement à l'usage d'autres drogues, conduisant à des polytoxicomanies, dont l'héroïnomanie.

Ecstasy, nooanaleptiques amphétaminiques, cocaïniques et dérivés de la cathinone

Ces agonistes dopaminergiques indirects intensifient la stimulation des récepteurs de la dopamine, non pas en stimulant eux-mêmes ces récepteurs, mais en accroissant la concentration synaptique de la dopamine endogène. L'intensification des transmissions dopaminergiques n'est pas limitée au noyau accumbens. À cet effet s'ajoute, pour l'ecstasy, une libération importante de sérotonine, qui accroît l'empathie, mais qui peut déboucher, lors de l'association à différents agonistes sérotoninergiques directe ou indirecte, au développement d'un syndrome sérotoninergique.

L'intensification par l'amphétamine et ses dérivés de la transmission dopaminergique est due au déstockage de la dopamine vésiculaire qui, associée à celle nouvellement synthétisée, est intensément déversée dans la synapse, par l'inversion du sens du fonctionnement de son transporteur neuronal (le DAT) qui, au lieu de recapter la dopamine de la synapse, y déverse la dopamine cytosolique. Cette hyperdopaminergie développe des effets dopants psychiques intenses ; elle peut déclencher des délires paranoïdes ou révéler une schizophrénie latente, ou bien encore l'aggraver.

Le chlorhydrate de cocaïne (« coke », « neige »), qui est très soluble, se « sniffe », s'ingère ou s'injecte. En revanche, sa forme base (« crack »), insoluble, passe à l'état de vapeur à une faible température (95 °C) ; c'est pourquoi il se fume. Son irruption en Europe fait suite à l'augmentation de la production andine, à l'étanchéité croissante de la frontière avec l'Amérique du Nord, ainsi qu'à la baisse de son prix qui l'a « démocratisé ».

Les agents cocaïniques, inhibiteurs de la recapture neuronale de dopamine, ont été supprimés de la pharmacopée (amineptine, *ex* Survector® ; pyrovalérone, *ex* Thymergix : méphénozolone, *ex* Ordinator® ; nomifensine, *ex* Alival®, et de très nombreux anorexigènes).

La cathinone (du khat d'Abyssinie) est contenue dans les feuilles du khat. Celles-ci sont peu actives quand elles sont mâchées à distance de leurs lieux de cueillette. La cathinone est de plus en plus obtenue par synthèse chimique avec, désormais, des dérivés encore plus puissants. Si le nombre de ses consommateurs est encore faible, on assiste à son inquiétante progression.

Nouvelles substances psychotropes (NSP)

Ces produits de synthèse déferlent en grand nombre avec une efficacité redoublée. Plusieurs centaines d'entre eux ont été détectés depuis une demi-douzaine d'années. Les pouvoirs publics sont engagés dans une course, toujours perdue, entre leur lente interdiction et l'apparition rapide de nouveaux produits.

Morphiniques et agents opioïdergiques

Les morphiniques et les agents opioïdergiques rassemblent des médicaments ainsi que des drogues : la codéine, le tramadol, la morphine avec d'autres opiacés et des opioïdes ; les produits de substitution à l'héroïne, avec la méthadone et la buprénorphine. L'héroïne est obtenue par la diacétylation chimique de la morphine, ce qui accroît sa vitesse d'accès cérébrale après qu'elle a été sniffée, fumée et plus encore injectée. Tous les médicaments opioïdes font l'objet de détournements, atteignant parfois des niveaux proprement scandaleux (comme la buprénorphine à haut dosage ou BHD). L'héroïne est la plus détériorante de toutes les drogues ; elle recrute un nombre croissant de sujets dépendants, estimés actuellement à près de 250 000, parmi lesquels 150 000 environ se voient prescrire du Subutex® (qui, à côté de son intérêt certain, recrute des dysfonctionnements intolérables sous l'angle de la santé publique) (voir ci-dessous).

Traitements de substitution de l'héroïne

L'injection d'héroïne fait éprouver à l'héroïnomane (250 000 en France) des sensations bien supérieures à celles résultant de la seule stimulation stable des récepteurs opioïdes de type μ. L'irruption rapide dans le cerveau de la drogue, en stimulant d'une façon intense et subite ces récepteurs, est perçue comme un arc électrique, une sensation pseudo-orgasmique (le « shoot ») ; elle incite impérieusement à renouveler l'expérience. Pour faire abandonner l'héroïnomanie, quand on renonce à recourir au sevrage sec (très efficace, sans danger, mais très pénible), il faut d'abord faire renoncer au « comportement injecteur », ce qui n'est déjà pas facile. Ce renoncement met aussi à l'abri des risques de transmissions d'infections par la seringue (hépatites B, C, etc., VIH du redoutable sida – même si, depuis le libre accès aux seringues, et souvent même leur gratuité, la responsabilité de l'échange des seringues dans ces infections est devenue très marginale). Quand on

est parvenu à faire descendre de deux marches le niveau de l'accrochage à l'héroïne, au moyen des traitements de substitution, on devrait alors s'engager dans une réduction lente des doses administrées par voie orale, afin de viser, à plus ou moins long terme, l'abstinence.

Une substitution bien conduite, chez l'héroïnomane, devrait débuter par la méthadone (per os), un agoniste complet *(« full agoniste »)* des récepteurs opioïdes de type μ (comme l'est l'héroïne elle-même). La dose choisie devrait être la dose nécessaire et suffisante pour que le patient ne perçoive pas une sensation de sevrage relatif. La méthadone occupant durablement les récepteurs μ, le patient ne ressent plus la décrue rapide qui caractérisait la fin rapide de l'action de l'héroïne (« la plongée »). La stimulation maximale des récepteurs du type μ est réalisée par les deux agents. Après un temps variable, qui dépendra de l'histoire de chaque patient, doit être entreprise, à une vitesse ayant aussi un caractère individuel, une diminution de la dose de méthadone, pour la réduire d'un tiers environ. À ce niveau, elle assure la stimulation maximale d'environ 65 % des récepteurs μ cérébraux. Ce nouvel équilibre étant atteint et bien accepté par le patient, alors, seulement, la méthadone peut être remplacée par la buprénorphine, utilisée à dose élevée (12, 14 voire 16 mg par jour). La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ. Son activité intrinsèque est de 0,65 ; de ce fait, lorsqu'elle stimule 100 % des récepteurs μ, l'effet qu'elle suscite correspond à celui de l'occupation de 65 % de ces récepteurs par un agoniste complet. Cette modalité de substitution, qui utilise successivement la méthadone puis la buprénorphine, n'est pas ressentie comme une réduction de l'effet de la méthadone. Il convient de ne pas en rester là. Après un temps variable et à une allure variable, devrait intervenir la décroissance des doses de buprénorphine. On en parle hélas au conditionnel, car elle est exceptionnellement pratiquée pour viser l'abstinence. La situation commune, hélas, correspond à la substitution *ad vitam*. Elle maintient le patient dans un état de précarité vis-à-vis de l'héroïne. Il peut être tenté d'y revenir au moindre « bleu à l'âme », comme ceux que leur vie leur a si largement infligés. La substitution d'emblée de l'héroïne par la buprénorphine risque d'être perçue comme trop brutale, incitant le patient à y renoncer et à s'inscrire dans la pratique de certains des détournements suivants.

Certains patients consultent plusieurs médecins qui leur prescrivent les doses les plus élevées de buprénorphine (16 mg /jour), que leur délivrent alors plusieurs pharmaciens ; le produit est alors revendu par le patient à de jeunes toxicophiles, qui entrent ainsi, à bas prix, dans l'enfer des opioïdes. La revente peut aussi s'effectuer auprès de filières qui l'exportent vers des pays où son prix est beaucoup plus élevé qu'en France. Ces trafics permettent au revendeur d'obtenir les moyens d'acheter son héroïne.

Les comprimés sublinguaux de buprénorphine font l'objet d'une dissolution, afin d'être injectés. N'est-ce pas un comble, s'agissant d'un

médicament développé pour faire rompre avec le comportement injecteur ! Cette pratique est encouragée par certaines associations, qui délivrent des filtres à insérer entre seringue et aiguille gratuites, afin de retenir des éléments insolubles de la matrice galénique du comprimé sublingual. La voie sublinguale est requise pour la buprénorphine afin d'éviter un effet de premier passage hépatique intense, qui en inactiverait la plus grande part, si elle était administrée par voie orale. Une majorité des prescripteurs boude les génériques du Subutex®, en dépit de leurs prix moindres, car nombreux sont les bénéficiaires qui ne les apprécient pas ; leur matrice galénique insoluble plus abondante est moins favorable au détournement par voie intraveineuse. Il existe pourtant un médicament conçu pour empêcher l'injection intraveineuse de la buprénorphine : la Suboxone®. Elle associe à la buprénorphine de la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes de type μ, non résorbé et/ou détruit lors de la traversée hépatique ; ainsi, elle ne trouble pas l'effet sollicité de la buprénorphine prise par voie sublinguale. Elle a même pour intérêt de prévenir la constipation opiniâtre que suscite l'opioïde. En revanche, en cas de mise en solution et d'injection intraveineuse, la naloxone accède au cerveau, où elle peut déclencher un syndrome d'abstinence ou, à tout le moins, prévenir le « shoot » attendu de la buprénorphine. Cette Suboxone®, dont on voit tout l'intérêt, a beaucoup tardé à apparaître sur le marché français et, maintenant qu'elle est disponible, elle est très peu prescrite…

Il paraît utile de rappeler que le « sevrage sec », sans substitution, est sans danger. Il est très douloureux, ce qui, sur un mode pavlovien, amène l'héroïnomane à hésiter avant de revenir à sa drogue, de crainte de devoir être à nouveau exposé à cette épreuve rigoureuse. Ce sevrage « sec » s'effectue avec succès à l'étranger mais est virtuellement oublié en France.

Aide au sevrage tabagique

La catastrophe sanitaire que constitue le tabagisme justifie des mesures rigoureuses, en matière de prix de vente du tabac, d'interdiction respectée de sa vente aux mineurs, d'informations dispensées dès le plus jeune âge, de diffusion des techniques d'aide au sevrage et même de leur prise en charge matérielle, qui sera toujours moins onéreuse que les coûts sanitaires inhérents au tabagisme. Quelques pays ont programmé l'interdiction du tabac au terme des 30 prochaines années. Cet engagement repose sur l'éradication totale du tabac chez les jeunes. Que l'on n'oppose pas la notion de liberté, car l'entrée dans la consommation du tabac supprime la liberté de s'en détacher chez la très grande majorité de ceux qui se font piéger.

La toxicité du tabac est le fait des goudrons cancérigènes et de l'oxyde de carbone (CO) que génère sa combustion et, enfin, de sa nicotine, dont

les propriétés addictives sont majorées par celle d'aldéhydes volatiles, qui inhibent la dégradation de la dopamine (en bloquant l'activité monoamine oxydase [MAO]) ; la dopamine est l'amine du plaisir, libérée par la nicotine dans le noyau accumbens. L'addiction tabagique se nourrit également de la gestuelle du fumeur, de l'échauffement de sa gorge (« *heat throat* ») par l'arrivée de la vapeur chaude qu'il inhale, ainsi que de divers autres éléments psychologiques.

Cigarette électronique, ou e-cigarette, ou vapoteur

La cigarette électronique permet d'inspirer des vapeurs chargées de nicotine. Cette modalité de consommation supprime les risques importants liés aux goudrons cancérigènes et à l'oxyde de carbone. Elle peut, en outre, être mise au service d'un sevrage progressif, par le recours à des recharges de nicotine comportant des taux décroissants (partant de 20 mg, pour devenir nul). Elle laisse persister la gestuelle et d'autres éléments de l'accrochage. Les effets de la nicotine sur le système dopaminergique de récompense ne sont pas intensifiés, comme dans la cigarette, par l'inhibition de l'activité MAO ; de là des insuccès chez certains patients (oui « patients » ; le fumeur étant promis à devenir malade, il faut s'employer à l'éloigner des grands dangers auxquels il s'expose). L'industrie du tabac se sert déjà de ce dispositif, par l'ajout à la nicotine d'une multitude de parfums et saveurs, afin de piéger une clientèle d'adolescents, pour les rendre addicts à la nicotine et les recruter bientôt comme fumeurs de cigarettes.

Le pharmacien devrait, avec le patient qui le désire, établir un contrat sur l'usage de ces vapoteurs, en prescrivant des taux décroissants de nicotine ; il assurerait le suivi de ses prescriptions. Il déterminerait, après la passation du test de Fagerström, la dose d'attaque de nicotine ; il suivrait sa décroissance ; il prodiguerait des conseils diététiques et inciterait à des exercices physiques (mesurés par une montre kinétométrique), pour prémunir de la prise de poids communément observée lors de ce sevrage. Des honoraires pharmaceutiques devraient être prévus pour cette aide au sevrage, de même que leur remboursement par les organismes sociaux.

Bupropion (Zyban®)

C'est un agoniste catécholaminergique (dopamine et noradrénaline) indirect. Il s'oppose à la recapture de ces médiateurs par leurs transporteurs respectifs (DET, NET), à partir de la fente synaptique. L'arrêt du tabac réduit la concentration synaptique de ces amines ; l'inhibiteur de recapture pallie, en partie, cette diminution. Le bupropion est utilisé en Amérique du Nord comme antidépresseur, ce qui n'est pas sans intérêt dans le contexte du sevrage tabagique. La diminution du seuil épileptogène opérée par ce médicament doit inciter à ne pas l'utiliser chez l'épileptique et à être attentif aux

posologies. L'adolescent n'est pas inclus dans le périmètre de ses bénéficiaires potentiels non plus que la femme enceinte.

Varénicline (Champix®)

C'est un agoniste partiel de la variété des récepteurs nicotiniques que stimule la nicotine pour développer ses effets addictifs (type α_4 β_2). La lobéline (de la Lobélie, Lobelia inflata, Caryophyllacées) s'inscrivait dans cette stratégie (*ex* Lobatox®), ainsi que la cytisine (du Cytise, Cytisus laburnum, Fabacées) ayant servi d'inspiration aux chimistes thérapeutes pour réaliser la varénicline.

Nicotine

La nicotine est largement utilisée pour éloigner de la cigarette, mais elle maintient évidemment, en l'entretenant, l'addiction à la nicotine. C'est un agoniste complet des récepteurs nicotiniques. Elle est largement diffusée sous les formes de : sprays, patches, gommes à mâcher ; ces formes d'administration, relativement aux vapoteurs, permettent de rompre avec la gestuelle du fumeur et le *« heat throat »*.

Aide au sevrage alcoolique

Chez le sujet alcoolique, le sevrage ne peut être pratiqué en dehors d'une hospitalisation, sous peine de voir émerger des manifestations épileptiques graves (*delirium tremens a potu suspenso*). Certains usages intenses de l'alcool en font en effet une drogue très « dure ».

Le sevrage complet, total, a longtemps constitué la seule option proposée. Il dissuadait ceux qui ne se sentaient pas la force de s'inscrire dans cette démarche ; il trébuchait sur ceux qui s'y inscrivaient, par des échecs à répétition ; il triomphait avec ceux qui accédaient à une abstention complète et durable. Ils étaient conscients de leur fragilité et se confortaient mutuellement dans des ligues, du type de la « Croix bleu » et d'autres qui font un excellent travail de consolidation de la liberté retrouvée.

Depuis quelques années, une nouvelle option a vu le jour. Elle fait appel à des médicaments susceptibles d'inciter seulement à une réduction des doses d'alcool consommées. Puisque « le poison est dans la dose », la réduction de la consommation d'alcool réduit, à un certain degré, les conséquences de l'alcool utilisé à doses toxiques. Cette option est moins dissuasive que le « tout ou rien » qui prévalait antérieurement ; elle permet d'enrôler davantage de patients ; elle pourrait constituer un « pallier de décompression », en attendant de s'inscrire dans l'option optimale, l'abstinence/du néphalisme… Deux médicaments, récemment développés dans cette indication, intéressent les alcoologues, ainsi que les généralistes : le baclofène et le nalméfène.

Baclofène (Lioresal®)

C'est un agoniste direct des récepteurs GABAergiques du type $GABA_B$. Il a été originellement développé comme antispastique, en particulier chez le patient atteint de sclérose en plaques. Le cardiologue O. Ameisen, ayant testé sur lui-même ce médicament à des doses très supérieures à celles indiquées dans cette première indication, constata une nette réduction de son appétence pathologique pour l'alcool. Cette idée séduisante a connu alors un emballement médiatique. Le ministère de la Santé, emboîtant le pas des médias, a délivré, d'une façon précipitée, une autorisation temporaire d'utilisation. Depuis lors, tout de même, des protocoles de recherche se sont mis en place (type programme hospitalier de recherche clinique) pour évaluer, a posteriori, l'intérêt potentiel de l'autorisation accordée dans l'indication à dose élevée de ce parachlorophényl GABA, en particulier son rapport bénéfice/risque. L'ordre des choses n'est cependant pas respecté car, avant d'administrer à l'homme ces doses élevées, une étude de toxicologie expérimentale de ces doses élevées devrait être réalisée. Elle devrait recourir à des animaux alcoolisés, car l'indication s'adresserait à des patients n'ayant pas cessé (tant s'en faut) leur consommation d'alcool, et ayant un long passé d'alcoolisation. Les premiers résultats cliniques obtenus semblent confirmer une efficacité pour réduire la consommation d'alcool de certains patients. Une étude contre placebo, en double aveugle, s'avère impossible en raison des effets intrinsèques développés par ces doses élevées. Des effets adverses s'observent avec une grande fréquence ; il faudra, bien sûr, les mettre en perspective avec ceux provoqués par l'alcoolisation chronique à fortes doses.

Nalméfène (Selincro®)

C'est un antagoniste des récepteurs opioïdes de type μ, mais aussi du type κ. Au cours du développement de l'alcoolo-dépendance, les « effets de récompense », la sensation de plaisir, suscités par l'alcool s'atténuent, parallèlement à une désensibilisation des récepteurs μ ; tandis que s'accroît la densité des récepteurs κ, à l'origine d'une dysphorie. Pour retrouver les effets de l'alcool perçus primitivement, le patient en consomme davantage. L'antagonisme opéré par ce médicament sur les récepteurs μ réduit la sensation de plaisir promue par l'alcool, tandis que le blocage des récepteurs κ réduit les troubles dysphoriques. Ce médicament permet donc de réduire la consommation d'alcool, et peut préparer au sevrage complet, en abaissant la hauteur du saut à effectuer.

Naltrexone (Revia®)

C'est un antagoniste des récepteurs μ, utilisé non pour réduire la consommation d'alcool, mais pour aider au maintien d'une abstinence déjà installée.

Apomorphine

L'apomorphine a été utilisée pour dissocier le couple pavlovien « alcool-plaisir ». Après que le patient avait avalé goulûment son verre de vin, on lui injectait, par voie sous-cutanée, de l'apomorphine. Cet agoniste direct des récepteurs dopaminergiques des 5 types (D_1 à D_5) déclenchait, à partir de l'area postrema (*« chemoceptive trigger zone »*), des nausées, des vomissements. Au lieu du plaisir attendu survenaient donc la douleur d'une piqûre et les désagréments des nausées et vomissements ; ce qui, de façon semi-chronique, modifiait la relation psychologique établie avec l'alcool.

Disulfirame (Antabuse®)

Dans le même esprit, mais lui, toujours disponible, il peut être fait appel au disulfirame (Antabuse®). Cet inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase (l'enzyme qui convertit l'acétaldéhyde, formé à partir de l'éthanol, en acétate) produit, en réponse à l'ingestion d'alcool, une accumulation d'acétaldéhyde, qui induit une sudation, des vertiges, une rubéfaction de la face et du thorax, une chute tensionnelle, un état d'oppression et de malaise. Ces troubles dissuadent le patient recevant ce disulfirame de boire de l'alcool.

Selon un mécanisme mal précisé, il est fait appel à l'acétyl-homo-taurinate de calcium (Aotal®), présenté comme une forme vectorisée de GABA vers le cerveau.

De cela, retenons le débat récent que le temps, les usages, les études cliniques permettront d'arbitrer entre l'attitude ancienne, qui visait d'emblée l'abstinence, et l'attitude récente, qui se contente, au moins dans un premier temps, de réduire les doses d'alcool ingérées.

Les multiples tentatives contre la cocaïne

Les multiples tentatives thérapeutiques mises en œuvre pour rompre avec la dépendance cocaïnique reflètent l'importance que l'on y porte et les échecs essuyés.

Depuis longtemps on caresse l'espoir d'une stratégie vaccinale, faisant fabriquer au cocaïnomane des anticorps anticocaïne, qui neutraliseraient la drogue dès son entrée dans l'organisme et l'empêcheraient d'accéder au cerveau ; mais le temps passe sans résultats probants…

Un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques $D_{2,}$ l'aripiprazole (Abilify®), antipsychotique original, fait encore l'objet d'essais à cet égard. Certains déplorent des effets anxiogènes, mal venus dans ce contexte.

Le disulfirame, outre ses effets dissuasifs de la consommation d'alcool versus l'aldéhyde déshydrogénase, inhibe la dopamine bétahydroxylase (DBH) qui transforme la dopamine en noradrénaline. Il diminue l'appétence pour la cocaïne.

Toujours en prenant appui sur les transmissions catécholaminergiques, citons les études consacrées aux modafinil, bupropion et méthylphénidate.

La cible GABAergique est également explorée. Le baclofène, à dose élevée, a été utilisé, avec un succès modeste. L'inhibition de l'enzyme d'inactivation du GABA, la GABA-transaminase, par le γ vinyl GABA (Vigabatrin®), révèle une certaine efficacité. À l'opposé de l'activation du système GABAergique, on s'est appliqué à réduire le système glutamatergique qui peut agir dans un sens opposé. C'est ainsi qu'il a été fait appel à un inhibiteur de la libération de glutamate (Glu), le topiramate ; ou à un activateur d'un système de recapture du Glu (le transporteur GLT_1), la ceftriaxone (surtout connue comme antibiotique) ; ou à un activateur du système d'échange de la cystine contre le glutamate, la N-acétylcystéine.

La transmission sérotonergique a été ciblée par l'essai d'antagonistes des récepteurs canaux du type 5 HT_3, les sétrons (utilisés comme antiémétiques).

Conclusion

L'incidence importante et l'accroissement persistant des toxicomanies en France (encore confirmés récemment par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies [OFDT]) soulignent la gravité de la situation nationale. Ce drame sanitaire, social, sociétal devrait, comme l'a demandé l'Académie nationale de médecine, être érigé en une grande cause nationale. Il est incohérent de tant dépenser pour la santé physique et psychique de nos concitoyens ainsi que pour leur éducation si, simultanément, on laisse filer des causes majeures d'intoxications, débutant très tôt dans l'adolescence, où les empreintes se font plus profondes et plus durables et qui souvent confinent à l'irréversibilité. La mondialisation n'offrira de chances qu'aux États qui sauront s'inscrire dans cette compétition économique internationale, équivalent de Jeux olympiques évaluant les corps et les esprits. Les vainqueurs seront ceux qui aligneront des esprits sains, bien éduqués, bien formés, dans des corps sains, peu consommateurs d'arrêts de travail et de dépenses médicochirurgicales. La prévention devient un des maîtres mots de la politique sanitaire de demain. Elle doit mettre l'accent sur la mortalité évitable et sur les troubles physiques et psychiques/psychiatriques pour ceux d'entre eux qui sont également évitables.

Le pharmacien doit s'impliquer de plus en plus dans le conseil hygiéno-diététique et pharmacothérapeutique. Son activité de conseil doit consacrer une large place aux drogues et toxicomanies. Pour être préparé à remplir cette mission, qui ne s'improvise pas, la formation universitaire doit accorder une place bien plus importante à la connaissance et à l'apprentissage des techniques pour la diffuser auprès de publics très disparates.

Les médias, les addictologues, les politiques, les éducateurs doivent enfin se mettre au service de cette grande cause nationale, en rupture complète

avec les attitudes par action ou par omission qu'ils ont eues dans le passé et qui ont tant contribué à la progression de ce drame sanitaire et social. Leurs errements doivent être réprimés avec la plus grande sévérité, car ils se mettent hors-jeu des fonctions qui leur sont imparties.

Le trait toxicophile est inscrit en chacun de nous (avatar, ou plutôt détournement de notre système de récompense dopaminergique – qui relie l'aire du tegmentum ventral au noyau accumbens). Il s'est développé, à l'origine, pour la préservation de l'espèce, en récompensant la satisfaction de la soif et de la faim, et pour la pérennité de l'espèce, en rendant plaisant l'acte reproducteur. Mais chez l'homme, le besoin de plaisir s'est hypertrophié, ses sources se sont diversifiées, au point même de le pervertir (avec le sadisme, ou plaisir de faire souffrir, le masochisme, ou plaisir de souffrir, l'hypersexualisme – masturbation frénétique, viols). L'homme est ainsi devenu l'espèce qui mange sans avoir faim, boit sans avoir soif, fait l'amour en toutes saisons, et qui se fabrique des « paradis artificiels » dans lesquels des substances psychotropes, libératrices de dopamine dans le noyau accumbens, arrivent, chez certains, à prendre les manettes de leur machinerie psychique ; substituant au plaisir des premiers usages le besoin tyrannique d'une consommation rendue obligatoire, sous peine d'en souffrir intensément.

Comprendre, expliquer doit aider à lutter contre la force de la pesanteur toxicophile. Comme disait A. Camus, « un homme ça s'oblige » ; encore faut-il qu'il soit éclairé par une pédagogie soigneuse, bâtie sur les preuves, épidémiologiques, cliniques, biologiques, en rupture avec des idéologies fumeuses (si l'on peut dire), qui n'ont pas compris que leur affichage libertaire était en fait liberticide. La drogue est une dépendance, une addiction, une assuétude, un esclavage pour l'esprit, et souvent une atteinte à la santé du corps. Le monde médical dans son ensemble doit se sentir mobilisé pour la combattre.

Ordonnance n° 1

Monsieur Lemy Cranie, 50 ans	
	1 – ANAFRANIL 25 comprimés Un matin, midi et soir
	2 – TOPALGIC 100 mg comprimés Un matin et soir
	3 – ZYVOXID 600 mg comprimés Un matin et soir
	4 – ZOMIG 2,5 mg comprimés 1 cp. dès l'aura de la crise de migraine

Cette ordonnance s'adresse à un patient déprimé (1 : clomipramine), anxieux (3 : buspirone), avec des douleurs (2 : tramadol), une infection (4 : linézolide), des crises migraineuses (5 : zolmitriptan).

Anafranil®
Le clomipramine est un antidépresseur tricyclique, inhibiteur de la recapture neuronale de sérotonine.

Topalgic®
Le tramadol, dont le réceptogramme pourrait laisser attendre un effet antidépresseur, est un agoniste des récepteurs opioïdes de type μ inhibiteur de la recapture neuronale de la noradrénaline (qui, pour son action antalgique, stimule les récepteurs μ et α_2) et de la sérotonine (qui, pour son action antalgique, stimule les récepteurs 5-HT_3).

Zyvoxid®
Le linézolide est un antibiotique de synthèse de la famille des oxazolidinones (surtout actif sur les Gram positif). Comme le faisait la toloxatone (*ex*-Humoryl®) ou comme le fait le moclobémide (Moclamine®), elle inhibe de façon réversible la monoamine oxydase de type A (impliquée dans l'inactivation de la noradrénaline et de la sérotonine).

Zomig®
Le zolmitriptan est un agoniste direct des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1D} pour lesquels il a une haute affinité. Son affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} est assez faible ; il est constricteur des vaisseaux extracérébraux et inhibiteur de la libération de peptides vasoactifs (CGRP, VIP, substance P, etc.), ce qui est à l'origine de son activité antimigraineuse. Il doit être administré dès l'apparition de la crise elle-même, mais non lors de l'aura neurologique (prodromes qui peuvent comporter un scotome, des zigzags brillants, des paresthésies).

Avec cette ordonnance, le risque de développer un syndrome sérotoninergique est très élevé. Tous ces médicaments contribuent à l'intensification extrême de la transmission sérotoninergique : deux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (clomipramine et tramadol), un agoniste (partiel) direct des récepteurs 5-HT_{1A}, un inhibiteur de la monoamine oxydase de type A (qui opère la désamination oxydative de la sérotonine et l'inactive) et un agoniste direct des récepteurs 5-HT_{1D}.
Cette ordonnance ne saurait être délivrée !

Ordonnance n° 2

Monsieur H. Bépet, 75 ans	
	1 – ARICEPT 10 mg comprimés Un au dîner
	2 – ANAFRANIL 75 mg comprimés Un matin et soir
	3 – ATARAX 100 mg Un au coucher
	4 – CHIBRO-PROSCAR 5 mg comprimés Un le matin

Cette ordonnance s'adresse à un patient atteint de démence de type Alzheimer (1 : donépézil), dépressif (2 : clomipramine), anxieux et/ou insomniaque (3 : hydroxyzine) ayant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) (4 : finastéride).

Aricept®

Le donépézil est un inhibiteur de la cholinestérase. Il intensifie la transmission cholinergique qui s'exerce sur les récepteurs muscariniques du cortex (aire de projection des neurones cholinergiques, originaires du noyau basal de Meynert) et de l'hippocampe (aire de projection des neurones cholinergiques originaires du septum). Pour pallier la raréfaction de ces neurones (qui a pour effet de diminuer la libération d'acétylcholine), l'inhibition thérapeutique de la cholinestérase vise à prolonger la survie du médiateur et, partant, d'accroître sa concentration synaptique et la stimulation des récepteurs muscariniques.

Cela n'est possible que si des médicaments associés ne viennent bloquer ces récepteurs, comme le feront l'Anafranil® et l'Atarax®.

Anafranil®

La clomipramine est un antidépresseur tricyclique, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ancêtre des IRSS). Il a, péché commun à tous les tricycliques, une forte activité anticholinergique muscarinique centrale, puisqu'il s'agit d'un psychotrope, et périphérique.

Atarax®

L'hydroxyzine est un antihistaminique H_1 franchissant la barrière hémato-encéphalique, exerçant une nette activité anticholinergique muscarinique, qui contreviendra à l'efficacité du donépézil, au point même d'aggraver les troubles alzheimériens.

Chibro-Proscar®

Le finastéride est un inhibiteur de la 5α-réductase, l'enzyme qui transforme la testostérone en sa forme active sur la prostate, la dihydroxytestostérone, ce qui réduira l'hypertrophie de la glande et facilitera la miction, en diminuant la pression prostatique sur le canal uréthral.

Pour que la miction soit efficace, il faut que le muscle vésical, le détrusor, puisse se contracter, ce qui dépend de la stimulation cholinergique de ses récepteurs muscariniques. Si ceux-ci sont bloqués par l'hydroxyzine et la clomipramine, la rétention d'urine menace.

Cette ordonnance ne peut être délivrée !

Ordonnance n° 3

Madame Lydia Bétique	
	1 – AMAREL 2 mg 1 comprimé matin et soir
	2 – BUTAZOLIDINE 100 mg comprimés 2 comprimés matin et soir
	3 – PROPRANOLOL LP 160 mg Un le matin
	4 – PROZAC 20 mg comprimés Un le matin

Cette ordonnance s'adresse à une patiente diabétique de type 2 (1 : glimépiride), avec un trouble inflammatoire (2 : phénylbutazone), un trouble cardiovasculaire (3 : propranolol) et une dépression (4 : fluoxétine).

Amarel®
Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant qui, par fermeture de canaux potassiques des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques, induit une insulinosécrétion. Sa demi-vie plasmatique (comprise entre 5 et 8 heures) justifie les deux prises quotidiennes. Il est très lié aux protéines plasmatiques (> 99 % de la concertation circulante). Les médicaments déplaçant le glimépiride de la sérumalbumine accroissent sa concentration libre et son effet insulinosécréteur, ce qui peut induire une hypoglycémie, très mal supportée par le cerveau et qui peut, si elle se prolonge, déterminer des lésions irréversibles.

Butazolidine®
La phénylbutazone est susceptible d'induire, par ce mécanisme, une telle potentialisation de l'effet hypoglycémiant.

Prozac®
La fluoxétine est un antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture neuronale de la sérotonine. Comme d'autres IRSS, il peut induire des hypoglycémies, en particulier chez les sujets diabétiques. Il est largement métabolisé par le CYP2D6.

Propranolol®
Le propranolol est un bêtabloquant, sans activité intrinsèque, non cardiosélectif, lipophile, métabolisé par le CYP2D6.

La compétition au niveau du CYP2D6 avec la fluoxétine pourra en accroître les concentrations plasmatiques et l'effet.

Un bêtabloquant lipophile est contre-indiqué chez un patient déprimé – en réduisant la transmission noradrénergique centrale, au service de l'humeur, il peut déclencher ou aggraver une dépression.

Le risque majeur de cette ordonnance réside dans une hypoglycémie que le propranolol empêchera de corriger. Lors d'une hypoglycémie, survient en effet, aux fins de sa correction, une libération d'adrénaline par la médullosurrénale. Elle stimule les récepteurs β-adrénergiques des hépatocytes. Elle promeut ainsi une glycogénolyse, avec relargage de glucose dans la circulation générale. Sous l'influence d'un bêtabloquant (surtout non cardiosélectif), cette correction ne s'opère pas et l'hypoglycémie persiste voire s'aggrave – la tachycardie est également masquée comme d'autres expressions de l'hypoglycémie.

Cette ordonnance ne peut être délivrée !

Ordonnance n° 4

Monsieur Pal Pitant, 70 ans	
	1 – DEROXAT comprimés 20 mg Un le matin
	2 – PROPRANOLOL LP 160 mg gélules Un le matin
	3 – NÉO-CODION 25 mg comprimés Un le matin, midi, 16 h et au coucher
	4 – RYTHMOL 300 mg comprimés Un matin et soir

Cette ordonnance s'adresse à un patient déprimé (1 : paroxétine) avec une ou des pathologies cardiovasculaires (2 : propranolol ; 4 : propafénone), une toux (3 : codéine).

Deroxat®
La paroxétine est un antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (IRSS). Il est inhibiteur du CYP2D6, ce qui troublera l'inactivation des médicaments associés qui en sont des substrats. C'est le cas ici du propranolol, de la codéine, de la propafénone. Ces trois médicaments, en sollicitant ce même cytochrome, étaient déjà en situation de potentialisation mutuelle. Cela atteint un niveau considérable lorsque l'activité de ce cytochrome est amputée par un inhibiteur (paroxétine).

Propranolol®
Le propranolol est un bêtabloquant non cardiosélectif (β_1 et β_2), lipophile, franchissant la barrière hématoencéphalique (c'est-à-dire bloquant les récepteurs β-adrénergiques cérébraux), ce qui est très malencontreux chez un déprimé car susceptible d'aggraver la dépression et de tenir en échec le traitement antidépresseur. À défaut d'activité intrinsèque, le propranolol est très bradycardisant : son surdosage majorera ses effets inotropes et chronotropes négatifs.

Rythmol®
La propafénone est un antiarythmique de la classe I_C de la classification de Vaughan-Williams. Il est utilisé dans les troubles du rythme ventriculaires et pour la prévention de la récidive des tachycardies supraventriculaires. Il exerce un effet bêtabloquant et inotrope positif. Le surdosage résultant de l'inhibition du CYP2D6 et de la compétition entre différents substrats, joint au surdosage du propranolol (pour les mêmes raisons), peut conduire à une insuffisance cardiaque aiguë, à un choc cardiogénique.

Néo-Codion®
Le Néo-Codion® comporte essentiellement de la codéine (méthylmorphine ; le groupement méthyle étant lié à l'OH phénolique de la morphine). Si la puissance de l'effet antitussif de la codéine est accrue par sa transformation en morphine par le CYP2D6, les effets antitussif et analgésique de la codéine seront dans le contexte présent réduits.

Ordonnance n° 5

Madame Tron-Beauzait	
	1 – PLAVIX comprimés 75 mg Un le matin
	2 – MILDAC 300 mg comprimés Un matin, midi et soir
	3 – MOPRAL 20 mg gélules Une par jour

Cette ordonnance s'adresse à un patient au décours d'un infarctus ou avec un syndrome coronarien aigu (1 : clopidogrel), dépressif (2 : millepertuis), avec un ulcère gastroduodénal (3 : oméprazole).

Plavix®
Le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire (voisin du Ticlid®) de structure thiénopyridinique. C'est un promédicament mobilisant un CYP450 pour générer la forme active, qui agit en s'opposant à l'activation du complexe glycoprotéine IIb/IIIa (le récepteur du fibrinogène et du facteur Willebrand) impliqué dans l'agrégation plaquettaire. Cette activation du clopidogrel est inhibée par tous les prazoles, à l'exception du pantoprazole (Eupantol®, Inipomp®).

Mildac®
Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), par plusieurs composants, agit en troublant la recapture des monoamines selon un mécanisme différent de celui des antidépresseurs. Il tient en échec l'effet des inhibiteurs de la pompe à protons (H^+/K^+) des cellules bordantes du fundus gastrique.

Mopral®
L'oméprazole, inhibiteur de la pompe à protons (IPP), est un promédicament. Il se concentre dans le compartiment très acide des canalicules des cellules bordantes du fundus gastrique. À ce pH voisin de 1, il subit un remaniement moléculaire qui lui permet de se lier par un groupement thiol (-SH) irréversiblement à un groupe thiol de l'ATPase-H^+/K^+ impliquée dans la sécrétion des protons, ce qui inhibe irréversiblement la fonction de cette dernière. L'induction des enzymes hépatiques de son catabolisme par le millepertuis peut réduire très notablement son efficacité.

Ordonnance n° 6

Monsieur Convulse Yvan, 72 ans	
	1 – LASILIX retard 60 mg gélules Un le matin
	2 – PROFÉNID gélules 200 mg LP Un le matin
	3 – DI-HYDAN 100 mg comprimés Deux matin et soir

Cette ordonnance s'adresse à un patient hypertendu ou œdémateux (1 : furosémide) présentant un trouble inflammatoire douloureux (2 : kétoprofène) et une épilepsie de type grand mal (3 : diphénylhydantoïne).

Lasilix®
Le furosémide, diurétique de l'anse, s'oppose dans la branche ascendante de l'anse de Henlé à la réabsorption des ions Cl^- qui sont suivis par les Na^+. Cela concerne près de 20 % du NaCl ultrafiltré par le glomérule de Malpighi et s'accompagne, pour des raisons osmotiques, d'une élimination de l'eau. Cela porte sur près d'un tiers des 120 ml ultrafiltrés chaque minute par les glomérules (à dose élevée, la diurèse atteint près de 40 ml/min).

Di-Hydan®
La diphénylhydantoïne, antiépileptique, réduit l'effet du diurétique de l'anse de près de 50 % (Burinex®, Lasilix®). Cet antagonisme peut être réduit par l'accroissement des doses du diurétique.

Profénid®
Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il inhibe les COX-1 et COX-2 et s'oppose à la synthèse des prostaglandines, qui jouent un rôle majeur dans l'hémodynamique rénale. La perfusion rénale sur laquelle prend appui l'action du Lasilix® est donc effondrée, ce qui constitue une deuxième modalité d'inactivité du Lasilix®.

Ordonnance illogique qui requiert d'en discuter avec son prescripteur.

Ordonnance n° 7

Monsieur Ali Pide, 60 ans	
	1 – COLCHIMAX comprimés 1 matin, midi et soir : le J1 1 matin et soir : les J2 et J3 1 le soir : J4 et suivants
	2 – ZECLAR 500 mg comprimés Un matin et soir
	3 – ISOPTINE LP 240 Un le matin
	4 – ZOCOR 40 mg comprimés Un le soir

Cette ordonnance s'adresse à un patient goutteux (1 : colchicine) ou atteint d'une autre arthrite microcristalline, infecté (2 : clarithromycine), avec un trouble cardiovasculaire (angor, ou trouble du rythme ou hypertension) (3 : vérapamil) et une hypercholestérolémie (4 : simvastatine).

La posologie de la colchicine est usuelle, les comprimés étant dosés à 1 mg. Cependant, l'ajout d'un macrolide, la clarithromycine (Zeclar®), constitue un risque important de surdosage, majoré encore par le vérapamil (Isoptine®) et la simvastatine (Zocor®). Ces agents sont des substrats ou des inhibiteurs des cytochromes 1A2 et 3A4 qui métabolisent la colchicine.

Le surdosage de la colchicine, qui s'exprime par des diarrhées, des nausées, des vomissements, va être masqué par la présence de poudre d'opium et de tiémonium (antispasmodique neuro- et musculotrope) et pouvoir atteindre des expressions beaucoup plus graves, hématologiques en particulier (leuconeutropénie, thrombopénie, jusqu'à l'agranulocytose mortelle).

Avec la simvastatine (Zocor®) – mais il pourrait en aller de même avec l'atorvastatine (Caduet®, Tahor®), la fluvastatine (Fractal®, Lescol®), la pravastatine (Elisor®, Vasten®, Pravadual®), et aussi avec un fibrate, le gemfibrozil (Lipur®) –, la colchicine peut induire une myopathie, s'exprimant a minima par une faiblesse musculaire mais pouvant aller jusqu'à une rhabdomyolyse.

Ordonnance n° 8

Monsieur Alberto Phus, 68 ans	
	1 – ZYLORIC 200 comprimés Un comprimé après le repas
	2 – CLAMOXYL 500 gélules Un matin et soir pendant 10 jours
	3 – ESIDREX 25 comprimés Un matin et soir
	4 – GLUCOPHAGE

Cette ordonnance s'adresse à un patient goutteux (1 : allopurinol), infecté (2 : ampicilline), légèrement hypertendu (3 : hydrochlorothiazide) et diabétique (4 : metformine).

Zyloric® et Clamoxyl®

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase, enzyme qui transforme la xanthine en acide urique et, ainsi, diminue la concentration plasmatique de ce dernier au bénéfice de la xanthine, plus soluble et plus facilement éliminée par le rein. Il ne doit être associé ni à l'ampicilline (Totapen®, Unacim®), ni à l'amoxicilline (Agram®, Amodex®, Bactox®, Bristamox®, Clamoxyl®, Flémoxine®, Hiconcil®, Augmentin®, Ciblor®) ; ces pénicillines, plus souvent que les autres, induisent des éruptions.

Les patients qui présentent une mononucléose infectieuse développent souvent une éruption non allergique, maculopapuleuse, survenant surtout entre le 4e et le 7e jour du traitement. L'association à l'allopurinol accroît les risques de réactions cutanées.

Esidrex®

L'hydrochlorothiazide, salidiurétique, ne doit pas être administré le soir, ce qui obligerait à des levers nocturnes. Il ne doit pas être administré en cas de diathèse uratique : il est en effet éliminé par le tube contourné distal, en empruntant le même transporteur que celui impliqué dans l'excrétion de l'acide urique ; il troublera donc son élimination et accroîtra l'uricémie. De plus, l'accroissement de la diurèse diminue la volémie et concentre l'acide urique. Quand son taux dépasse 70 mg/l, il peut précipiter et ainsi déclencher une crise de goutte, etc. L'hypokaliémie qu'il peut induire, jointe à son effet « diazoxide-*like* » (fermeur de canaux potassiques), trouble l'insulinosécrétion des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, ce qui aggrave le diabète non insulinodépendant (type 2) dont est atteint ce patient (comme le montre la prescription de metformine).

Glucophage®

La metformine est un médicament normoglycémiant oral qui peut être à l'origine d'une grave acidose lactique – la fréquence de ce trouble avec un dérivé voisin, la phenformine (Insoral®), a été à l'origine de son retrait du marché.

Chez les patients traités par un salidiurétique (thiazidique ou apparenté) ou un diurétique de l'anse, le développement, par déshydratation, d'une insuffisance rénale fonctionnelle peut conduire à une concentration élevée de metformine, favorisant l'émergence d'une acidose lactique.

Cette ordonnance ne saurait être délivrée en l'état !

Ordonnance n° 9

Monsieur U. Lecert, 35 ans	
	1 – ULCAR comprimés 1 g Un avant chacun des principaux repas
	2 – FAMOTIDINE comprimés 40 mg Un soir
	3 – MOPRAL 20 mg gélules Une le soir

Cette ordonnance s'adresse à un patient présentant un ulcère gastroduodénal (1 : sucralfate ; 2 : famotidine ; 3 : oméprazole). On pourrait croire que cette association d'agents antiulcéreux aux mécanismes d'action différents pourrait développer une synergie au moins additive ; il n'en est rien.

Ulcar®
L'Ulcar®, ou le Kéal®, est un saccharose, greffé de radicaux sulfates, fixant de l'hydroxyde d'aluminium. Au pH très acide (pH = 1) qui règne dans le liquide gastrique, il se polymérise en une pâte visqueuse, ayant un haut pouvoir d'adhérence aux berges du cratère ulcéreux ; cette pâte obture et protège les ulcères et érosions de la muqueuse, facilitant leur cicatrisation. En l'absence d'un milieu très acide, cette polymérisation ne s'opère pas et l'effet protecteur et cicatrisant s'en trouve très diminué.

Famotidine®
La famotidine est un antihistaminique H_2 aux effets antisécrétagogènes acides ; elle s'oppose aux effets de l'histamine endogène libérée par les cellules entérochromaffines (mastocytes muqueux).

Mopral®
L'oméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Il est protégé de l'action des protons lors de son arrivée dans l'estomac par une formulation gastroprotectrice. Il est résorbé au niveau du grêle et se concentre ensuite dans le compartiment très acide des cellules bordantes du fundus gastrique. À ce pH extrême (pH 1-2), il subit un remaniement moléculaire, faisant apparaître un groupe thiol (-SH) qui forme un pont disulfure (-S-S-) avec un groupement thiol (-SH) du site actif de l'H^+/K^+-ATPase, ce qui annihile définitivement cette pompe à protons. L'activité de cette pompe ne se restaurera qu'au rythme lent de sa resynthèse.

Le compartiment acide étant supprimé par l'antihistaminique H_2, l'action de l'IPP sera annihilée.

Cette ordonnance réunit donc trois médicaments antiulcéreux et ne permettra d'obtenir que l'effet d'un seul.

Ordonnance n° 10

Madame Irma Topique	
	1 – PRIMALAN comprimés 10 mg Un matin et soir
	2 – QUITAXON comprimés 50 mg Un matin, midi et soir
	3 – DITROPAN comprimés 5 mg Un matin, midi et soir
	4 – RYTHMODAN comprimés 250 mg LP Un matin et soir

Patiente allergique (rhinite, urticaires, etc.), comme le suggère l'antihistaminique H_1 (1 : méquitazine), déprimée, traitée par un antidépresseur (2 : doxépine), qui double ses effets inhibiteurs de la recapture de noradrénaline d'un effet antihistaminique H_1. Elle souffre d'une incontinence urinaire, traitée par un anticholinergique muscarinique (3 : oxybutynine) et spasmolytique neurotrope qui s'oppose à la contraction du muscle de la paroi vésicale, le détrusor ; ainsi qu'un trouble du rythme (4 : disopyramide).

Primalan
Le méquitazine est un antihistaminique H_1 ne franchissant par la barrière hématoencéphalique, doué d'un effet anticholinergique muscarinique.

Quitaxon®
La doxépine est un antidépresseur, inhibiteur de la recapture de noradrénaline et de la sérotonine, développant un effet anticholinergique muscarinique.

Ditropan®
L'oxybutynine est un spasmolytique neurotrope anticholinergique muscarinique, utilisé pour traiter les incontinences urinaires, pollakiuries, les impériosités urinaires.

Rythmodan®
Le disopyramide est un antiarythmique de la classe Ia (Vaughan-Williams) ; il comporte, lui aussi, des effets anticholinergiques muscariniques.

Au total, cette ordonnance associe, à doses relativement élevées, quatre anticholinergiques muscariniques. L'incontinence risque de se transformer en rétention aiguë d'urine ; une constipation peut devenir iléus paralytique, confinant à une occlusion intestinale ; la patiente présentera, en outre, une xérostomie, une tachycardie. Parmi ces anticholinergiques muscariniques, ceux qui franchissent la barrière hématoencéphalique feront craindre un délire atropinique, des hallucinations, des perturbations cognitives majeures (Quitaxon®, Ditropan®, Rythmodan®). Cette ordonnance ne saurait être délivrée !